

TÜLAY YILMAZ EROL

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2022



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**FOTOSENSİTİF İDYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİ
HASTALARINDA PROGNOZ VE TRANSKRANYAL
DİREKT AKIM STİMÜLASYONUNUN EEG'DE
FOTOPAROKSİSMAL YANIT ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. TÜLAY YILMAZ EROL

**DANIŞMAN
PROF. DR. BETÜL BAYKAN**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
ELEKTRONÖROFİZYYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2022

İTHAF

Eşim Erdeniz ve canım kızım Zeren'e



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca her aşamada, her an bana rehberlik eden, bilimsel ve manevi açıdan destek veren, pratik zekâsına ve hızla akan zamanı en iyi şekilde yönetebilmesine, işini çok severek yapmasına hayranlık duyduğum, bilimde öğrenme, öğretme ve üretmenin bir sınırı olmadığını en canlı örneği tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Betül Baykan'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Nerses Bebek'e,

Yüksek lisans eğitimime başlamamda bana destek olan Sayın Prof. Dr. Nurten Uzun Adatepe'ye,

Zamansal anlamda aynı ortamı paylaşmasak da 1978'den bu yana beraber hasta takip etmiş gibi hissettiğim, bilgi ve tecrübelerini sayfalara aktarmış olan değerli hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca bana destek veren sevgili Doç. Dr. Nermin Görkem Şirin, Doç. Dr. Tuba Cerrahoğlu Şirin, Uzm. Dr. İrem İlgezdi Kaya ve Uzm. Dr. Serkan Aksu'ya

Arşiv taramada ve EEG çekimlerinde bana her daim yardımcı olan sekreterimiz Ender Bostancı ve başta Halil olmak üzere tüm EEG teknisyenlerimize,

Tüm tez çalışmam boyunca sabırla ve özveriyle bana destek olan değerli eşim Erdeniz Erol ve sevgili ablam Yasemin Yılmaz Yalçın'a, bu süreçte zamanından çaldığım ama büyüyünce beni anlayacağını düşündüğüm biricik kızım Zeren'e,

En içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	İİ
İTHAF	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET.....	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Fotosensitivite Tanımı ve Fotosensitivite ile İlişkili Tanımlamalar	4
2.2. Fotosensitivitenin Tarihçesi	7
2.3. Fotosensitivite Sınıflaması.....	8
2.4. EEG Çekim Prosedürü	12
2.5. Fotosensitivite Epidemiyolojisi.....	13
2.6. Fotosensitivitenin Fiziopatolojisi.....	13
2.7. Fotosensitivite Genetiği	16
2.8. Fotosensitivite Görülen Epileptik Sendromlar	18
2.8.1. İdyopatik Jeneralize Epilepsiler ve Fotosensitivite.....	19
2.8.1.1. Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi	20
2.8.1.1.1. Fotosensitivite ve ÇÇAE.....	21
2.8.1.1.2. Juvenil Absans Epilepsisi.....	22
2.8.1.1.2.1. Fotosensitivite ve JAE	23
2.8.1.1.3. Juvenil Miyoklonik Epilepsi.....	23
2.8.1.1.3.1. Fotosensitivite ve JME.....	25
2.8.1.1.4. Yalnızca Jeneralize Tonik Klonik Nöbet İle İdyopatik Jeneralize Epilepsi 25	
2.8.1.1.4.1. JTKN ile IJE ve Fotosensitivite.....	26
2.8.1.1.5. Göz Kapağı Miyoklonili Absans Epilepsisi	26
2.8.1.1.5.1. GKMAE (Jeavons Sendromu) ve Fotosensitivite	28
2.9. Fotosensitivite Tedavisi	28

2.9.1. Koruyucu Tedavi	28
2.9.2. Medikal Tedavi.....	29
2.9.3. Transkranyal Direkt Akım Stimülasyonu (TDAS).....	29
2.9.3.1. Tanımı.....	29
2.9.3.2. Genel ve Epilepsi Üzerine Etki Mekanizması	29
2.9.3.3. Transkranyal Direkt Akım Uygulama Tekniği	32
2.9.3.3.1. Elektrodlar, Lokalizasyon ve Dikkat Edilecek Noktalar	32
2.9.3.3.2. Stimülasyon Protokolü.....	33
2.9.3.3.3. Körleme Yöntemi ve Sham.....	34
2.9.3.4. Güvenilirlik, Yan Etki	34
2.9.3.5. Kullanım Alanları.....	34
2.9.3.6. Transkranyal Direkt Akım Stimülasyonu ve Epilepsi.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	37
3.2. Klinik ve Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi	38
3.3. Olguların Sendromik Olarak Sınıflandırılması	38
3.4. Olguların EEG Özelliklerinin Değerlendirilmesi	39
3.5. Olguların Prognoz Açısından Gruplara Ayrılması	41
3.6. Transkranyal Direkt Akım Stimülasyonu Uygulaması İçin Hasta Seçimi ve Metod	41
3.6.1. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	42
3.6.2. Araştırmada Kullanılan Diğer Veri Toplama Yöntemleri.....	43
3.6.3. Transkranyal Direkt Akım Stimülasyonu Uygulaması	43
3.7. Verilerin Analizi.....	45
4. BULGULAR.....	47
4.1. En Az 10 Yıl Takibi Olan Fotosensitif İJE Hastalarının Demografik, Klinik, EEG ve Prognoz Özellikleri.....	47
4.1.1. Demografik Özellikler ve Sendrom Dağılımları	47
4.1.2. Özgeçmiş-Soygeçmiş Özellikleri ve Eşlik Eden Diğer Klinik Özellikler	48
4.1.3. En Az 10 Yıl Takipli Fotosensitif İJE Hastalarının Nöbet Tipi Özellikleri ve Sıklıkları.....	49
4.1.4. En Az 10 Yıl Takipli Fotosensitif İJE Hastalarının Medikal Tedavi Özellikleri	49

4.1.5. En Az 10 Yıl Takipli Fotosensitif İJE Hastalarının Nöbetsiz Kalma Süreleri, Nüks Oranları ve Remisyon Grupları	50
4.2. En Az 10 Yıl Takipli Fotosensitif İJE Hastalarının EEG Özellikleri ve Klinik Fotosensitiviteye İlişkin Veriler	53
4.2.1. En Az 10 Yıl Takibi Olan Fotosensitif İJE Hastalarının EEG Özellikleri	53
4.2.2. Klinik Fotosensitiviteye İlişkin Bulgular	55
4.3. En Az 10 Yıl Takipli Fotosensitif İJE Hastalarının Demografik, Klinik ve EEG Verileri Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi	57
4.3.1. Demografik ve Klinik Veriler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi	57
4.3.2. EEG Özellikleri ile Klinik Veriler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi	60
4.3.3. FPY Saptanan Alt ve Üst Frekans Değerleri İle Prognostik Veriler ve Klinik Fotosensitivite Şiddeti Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi	62
4.4. TDAS Uygulanan İJE Hastalarının Demografik, Klinik Özellikleri ve TDAS Uygulaması Sonrası Epileptiform Deşarj Değişiklikleri	66
4.4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	66
4.4.2. Katodal, Anodal TDAS ve Sham Uygulaması Sonrası EEG'ler ile Bazal EEG'lerin Diken Dalga İndeksinin Karşılaştırılması	68
5. TARTIŞMA	73
5.1. En Az 10 Yıl Takipli Fotosensitif İJE Hastalarının Prognoz Özellikleri	73
5.2. TDAS'ın EEG'de FPY Üzerine Etkisi	81
6. SONUÇ	85
KAYNAKLAR	86
HAM VERİLER	107
FORMLAR	108
ETİK KURUL KARARI	124
PATENT HAKKI İZİNİ	125
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	126
ÖZGEÇMİŞ	127

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Fotosensitivite görülen epilepsi sendromları (Kıraç ve Baykal 2020) ⁷²	19
Tablo 3-1: Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri (Retrospektif kısım)	37
Tablo 3-2: Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri (Retrospektif kısım)	37
Tablo 3-3: Beniczky tarafından önerilen basitleştirilmiş FPY sınıflaması.....	39
Tablo 3-4: Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri.....	42
Tablo 3-5: Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri.....	43
Tablo 4-1: En az 10 yıl takipli fotosensitif İJE hastalarının özgeçmiş, soygeçmiş özellikleri ve eşlik eden diğer klinik özellikler.....	48
Tablo 4-2: En az 10 yıl takipli fotosensitif İJE hastalarının nöbet tipi özellikleri ve başlangıç yaşları.....	49
Tablo 4-3: En az 10 yıl takipli fotosensitif İJE hastalarının JTKN sıklıkları	49
Tablo 4-4: Remisyon grupları ve sendromlar	52
Tablo 4-5: En az 10 yıl takipli fotosensitif İJE hastalarının EEG'lerinin Beniczky ve Waltz'a göre sınıflaması.....	54
Tablo 4-6: En az 10 yıl takipli fotosensitif İJE hastalarının EEG özellikleri	55
Tablo 4-7: Demografik ve klinik veriler ile remisyon süreleri ve JTKN sıklığı arasındaki ilişki	59
Tablo 4-8: Demografik ve klinik veriler ile remisyon grupları arasındaki ilişki	60
Tablo 4-9: EEG bulguları ile remisyon süreleri ve JTKN sıklığı arasındaki ilişki.....	61
Tablo 4-10: EEG bulguları ile remisyon grupları arasındaki ilişki.....	62
Tablo 4-11: Son FPY saptanan yaş, FPY saptanan alt ve üst frekans değerleri ile remisyon süreleri arasında ilişki.....	62
Tablo 4-12: FPY saptanan frekans değerleri ve frekans aralığı ile remisyon grupları ve fotosensitivite şiddeti arasındaki ilişki	63
Tablo 4-13: TDAS çalışmasına alınan hastaların klinik ve demografik özellikleri.....	67
Tablo 4-14: Diken dalga indeksi hesaplanırken iki elektrofizyoloji uzmanı arasında güvenilirlik değerlendirmesi	68
Tablo 4-15: Bazal EEG ve sham uygulama sonrası EEG'lerde ortalama diken dalga indeksi.....	68
Tablo 4-16: Katodal ve anodal TDAS uygulaması sonrası EEG'lerde diken dalga indeksi	69

Tablo 4-17: Beş dakikalık, göz açma-kapama komutu ile yapılan EEG çekimleri sırasında görülen epileptiform deşarj ortalamalarının karşılaştırılması.....	70
Tablo 4-18: Beş dakikalık İFS sırasında yapılan EEG çekimi sırasında görülen epileptiform deşarj ortalamalarının karşılaştırılması.....	71
Tablo 4-19: FPY saptanan frekans aralıkları	72



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Fotoparoksismal yanıt	5
Şekil 2-2: Fotomiyojenik yanıt	5
Şekil 2-3: Fotik sürüklenme.....	6
Şekil 2-4: Göz kapama duyarlılığı	6
Şekil 2-5: Tip 1 Fotoparoksismal yanıt	10
Şekil 2-6: Tip 2 Fotoparoksismal yanıt	10
Şekil 2-7: Tip 3 Fotoparoksismal yanıt	11
Şekil 2-8: Tip 4 Fotoparoksismal yanıt	11
Şekil 3-1: “Spiky” alfa.....	40
Şekil 3-2: Jeneralize paroksismal hızlı aktivite	40
Şekil 3-3: NeuroConn DC-Stimulator Plus programlanabilir direkt akım stimülatörü ve Aktif elektrod (Oz) Referans elektrod (Cz) yerleşimi ile TDAS uygulaması	44
Şekil 4-1: En az 10 yıl takipli fotosensitif İJE hastaların sendromik açıdan dağılımları	47
Şekil 4-2: Son kontrolde hastaların sendromlara göre medikal tedavi durumları	50
Şekil 4-3: Nükse yol açan nedenler.....	51
Şekil 4-4: Hastaların remisyon gruplarına göre dağılımı	53
Şekil 4-5: Klinik fotosensitivite şiddeti.....	55
Şekil 4-6:FPY’ye eşlik eden klinik bulgu özellikleri	56
Şekil 4-7: FPY’ye eşlik eden klinik bulgu özellikleri (minör nöbetler birarada)	56
Şekil 4-8: Çevresel ışık uyaranlar	57
Şekil 4-9: FPY saptanan alt frekans değeri ile remisyon grupları	64
Şekil 4-10: FPY saptanan üst frekans değeri ile remisyon grupları.....	65

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- ANI:** Anti-nöbet ilaç
- BOLD fMRG:** (Blood-oxygen level dependent) Kan oksijen düzeyine bağımlı fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
- BXL:** Barbeksaklon
- CBZ:** Karbamazepin
- CHD2:** (Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 2) Kromodomain sarmal DNA bağlayıcı protein 2
- CLB:** Klobazam
- ÇÇAE:** Çocukluk çağı absans epilepsisi
- DDİ:** Diken dalga indeksi
- DMO:** Dekstrometorfan
- EEG:** Elektroensefalografi
- ESES:** (Electrical Status Epilepticus During Slow Sleep) Yavaş dalga uykusunda elektrografik status epileptikus
- ESM:** Etosüksimid
- FA:** Fraksiyonel anizotropi
- FHT:** Fenitoin
- fMRG:** Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
- FOLE:** Fotosensitif oksipital lob epilepsisi
- FPY:** Fotoparoksizmal yanıt
- GABA:** Gama aminobütirik asit
- GABA-A:** Gama aminobütirik asit A reseptörü
- GABRA1A:** (Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptor Subunit Alpha1) GABAa reseptörünün alfa-1 subünitesi
- GAD-67:** Glutamik asit dekarboksilaz -67

GA-GK: Göz açma -göz kapama

GEFS+: (Genetic epilepsy with febrile seizures plus) Genetik epilepsi ve febril nöbetler 'plus'

GKD: Göz kapama duyarlılığı

GKMAE: Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi

GLUT-1: (Glukoz transporter-1) Glukoz taşıyıcı protein-1

Hz: Hertz

İFS: İntermittan fotik stimülasyon sırasında

İJE: İdyopatik jeneralize epilepsi

JAE: Juvenil absans epilepsi

JME: Juvenil miyoklonik epilepsi

JTKN: Jeneralize tonik-klonik nöbet

JTKN-İJE: Yalnızca jeneralize tonik-klonik nöbet ile idyopatik jeneralize epilepsi

KSE: Konvulzif status epileptikus

LEV: Levetirasetam

LTD: (Long-term depression) Uzun süreli depresyon

LTG: Lamotrijin

LTP: (Long-term potentiation) Uzun süreli potansiyalizasyon

MEP: (Motor evoked potentials) Motor uyarılmış potansiyeller

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NEDD4-2: (Neuronally Expressed Developmentally Downregulated 4)

NMDA: N-metil-d-aspartat

OİRDA: Oksipital intermittan ritmik delta aktivitesi

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PME: Progresif miyoklonik epilepsi

RORB: (RAR Related Orphan Receptor B)

SCN1A: (Sodium channel protein type 1 subunit alpha)

TACS: Transkranyal alternatif akım stimülasyonu

TDAS: Transkranyal direkt akım stimülasyonu

TES: Transkranyal elektriksel stimülasyon

TMS: Transkranyal manyetik stimülasyon

TPM: Topiramet

TRPC4: (Transient receptor potential cation channel 4)

VEP: (Visual evoked potentials) Görsel uyarılmış potansiyeller

VPA: Valproik asit

ÖZET

Yılmaz Erol T. (2022). Fotosensitif İdyopatik Jeneralize Epilepsi Hastalarında Prognoz ve Transkranyal Direkt Akım Stimülasyonunun EEG’de Fotoparoksizmal Yanıt Üzerine Etkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dah. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

GİRİŞ: Fotosensitif epilepsilerin uzun süreli prognozuna ilişkin çok az sayıda ve eski tarihli çalışmalar vardır. Fotosensitivite tedavisinde ilk seçenek olan valproik asit (VPA) teratojen etkisi nedeniyle, çoğu kadın olan hastalar için sorun teşkil etmektedir. Bu çalışmada retrospektif olarak fotosensitif idyopatik jeneralize epilepsili (İJE) hastaların uzun süreli prognozunu incelemeyi ve prospektif olarak epilepsi hastalarında alternatif ek tedavi amaçlı araştırılan transkranyal direkt akım stimülasyonunun (TDAS) EEG’de fotoparoksizmal yanıt (FPY) üzerine akut etkisini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: En az 10 yıldır takipli, EEG’inde FPY saptanan İJE hastalarının medikal kayıt ve EEG verileri incelenip demografik, klinik ve EEG özellikleri kaydedildi. Prognozla ilişkin veriler ve seyir tipleri ile elektroklinik değişkenler uygun istatistik yöntemlerle kıyaslandı. Ayrıca en az 2 EEG’inde FPY saptanan İJE hastalarına birer hafta aralıklarla; aktif elektrod Oz’ye yerleştirilip, 2 mA, 20 dk süreyle, sahte, anodal, katodal TDAS şeklinde 3 farklı uygulama yapıldı. Uygulama öncesi ve sonrası EEG’lerde intermittan fotik stimülasyon (IFS) sırasındaki iki araştırmacı tarafından ölçülen diken dalga indeksleri (DDİ) karşılaştırıldı.

BULGULAR: Prognoz çalışmasına dahil edilen 108 İJE hastasının ortalama takip süresi $16,79 \pm 6,45$ (10 – 42) yıldır, hastaların %74,1’i kadındır. Juvenil miyoklonik epilepsi (JME) (%37), juvenil absans epilepsi (JAE) (%15,7) ve göz kapağı miyoklonik absans epilepsi (GKMAE) (%14,8) hastaları grubun ana sendromlarıydı. Remisyon grupları açısından hastaların %28’i nüks-remisyon grubunda yer alıyordu; %14 hasta hiç remisyonla girmemişti. Erken remisyon oranı %6 olup, görece düşüktü, kalan hastalar geç remisyon grubundaydı. En uzun nöbetsiz süre $6,25 \pm 5,8$ yıl iken; en uzun jeneralize tonik klonik nöbetsiz (JTKN) kalınan süre $10,12 \pm 6$ yıldır. Üç nöbet tipinin birlikte olması, eşlik eden ek fokal nöbet özelliği, konvulziv status epileptikus (KSE) öyküsü, self indüksiyon (Sİ), FPY’ye eşlik eden klinik bulgu, EEG deşarjlarında asenkroni ve fokal bulgu, FPY saptanan alt frekans sınırının düşük, üst frekans sınırının yüksek olması, FPY saptanan frekanslar arası aralığın geniş olmasını istatistiksel olarak anlamlı kötü prognostik faktörler olarak saptandı.

TDAS çalışmasına tümü kadın 11 hasta onayları sonrası dahil edildi. Katodal TDAS sonrası, 3 hastada; anodal TDAS sonrası 1 hastada bazal EEG ve sham sonrası EEG’ye göre DDİ’de artış izlendi. DDİ değerleri anlamlı değişmediği halde 8 hasta subjektif olarak olumlu geri bildirimde bulundu. Yan etki olarak, sadece bir hastada ciltte geçici kızarıklık bildirildi.

SONUÇ: Fotosensitif epilepsilerde geniş bir grupta yapılan ve uzun süreli takip açısından önemli olan çalışmamız çeşitli kötü prognostik belirteçlerini diğer İJE sendromlarına benzer şekilde saptamıştır. Ek olarak KSE, FPY’ye eşlik eden klinik bulgu varlığı, FPY saptanan frekans ağırlığının geniş olması bu epilepsi grubu için ilk defa kötü prognostik faktörler olarak bildirilmiştir. Yeni önerilen seyir gruplamasında ise fotosensitif İJE’lerde erken remisyonun nadir olduğu, çoğunlukla nüks-remisyonla seyrettiği ve yaklaşık %14’ünde remisyon görülmediği saptanmıştır. Bu bilgiler hastalara doğru prognostik bilgilendirme açısından önem taşımaktadır. Sınırlı örneklemede Oz uyarım bölgesi kullanarak, hem katodal hem anodal uyarım yapılan sham kontrollü TDAS çalışmamızda ise verilerimiz subjektif iyilik bildirimine karşın anlamlı düzeyde DDİ değişikliği olmadığı yönündeydi. Her ne kadar anlamlı veriler elde etmesek de plasebo etkisinden farklı olarak, subjektif pozitif etkinin de ek tedavide dikkate alınması ve geniş katımlı yeni çalışmaların uzun süreli tedavi açısından gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Elektroensefalografi, Epilepsi, Fotosensitivite, Prognoz, TDAS

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. **Proje No: TYL-2021-38068**

ABSTRACT

Yilmaz Erol T. (2022). The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Photoparoxysmal Response in EEG and Prognosis in Patients with Photosensitive Idiopathic Generalized Epilepsy. Istanbul University Institute of Health Sciences, Department of Neuroscience. Master Thesis. Istanbul.

INTRODUCTION: There are very few and outdated studies on the long-term prognosis of photosensitive epilepsies. Valproic acid (VPA), which is the first choice in the treatment of photosensitive epilepsy, creates a problem for patients, mostly women, due to its teratogenic effect. In this study, we aimed to retrospectively examine the long-term prognosis of patients with photosensitive idiopathic generalized epilepsy (IGE) and to investigate the acute effect of transcranial direct current stimulation (TDCS) on photoparoxysmal response (PPR) on EEG, which is prospectively investigated as an alternative adjunctive therapy in epilepsy patients.

METHODS: Medical records and EEG data of patients with IGE, who were followed up for at least 10 years and had PPR in their EEG, were analyzed and their demographic, clinical and EEG characteristics were recorded. Prognostic data and course types and electroclinical variables were compared with appropriate statistical methods. In addition, three different applications as sham, anodal, and cathodal TDCS at one-week intervals were applied to IGE patients with PPR detected in at least 2 EEGs, by placing the active electrode in Oz, for 2 mA, 20 minutes. Spike wave indices (SWI) measured by two independent researchers were compared during intermittent photic stimulation (IPS) on EEGs before and after the application.

RESULTS: The mean follow-up period of 108 IGE patients, included in the prognosis study, was 16.79 ± 6.45 (10–42) years; 74.1% of these patients were female. Patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME) (37%), juvenile absence epilepsy (JAE) (15.7%), and absence epilepsy with eyelid myoclonia (EMAE) (14.8%) were the main syndromes of the cohort. In terms of the remission groups, 28% of the patients were in the relapse-remission group; 14% of the patients had never been in remission. The early remission rate was relatively low, 6%, and the remaining patients were in the late remission group. The longest seizure-free period was 6.25 ± 5.8 years; the longest generalized tonic-clonic seizure-free (GTCS) time was 10.12 ± 6 years. Coexistence of three seizure types, accompanying additional focal seizure features, history of convulsive status epilepticus (CSE), self-induction (SI), clinical finding accompanying PPR, asynchrony and focal finding in EEG discharges, low lower and high upper frequency limits of PPR, and having a wide range of PPR frequencies were found to be statistically significant poor prognostic factors.

Eleven patients, all female, were included in the TCDS study after their consents. After cathodal TCDS 3 patients; after anodal TCDS, 1 patient had an increase in SWI compared to baseline EEG and post-sham EEG. Although SWI values did not change significantly, 8 patients subjectively gave positive feedback. As a side effect, transient skin rash was reported in only one patient.

CONCLUSION: Our study, which was conducted in a large group of photosensitive epilepsies and is important in terms of long-term follow-up, detected various poor prognosis markers similar to other IGE syndromes. In addition, CSE, the presence of clinical findings accompanying PPR, and the wide frequency range of PPR were reported as poor prognostic factors for this epilepsy group for the first time. In the newly proposed course types, it was found that early remission is rare in photosensitive IGEs, mostly with relapse-remission, and no remission was observed in approximately 14%. This information is important in terms of correct counseling for prognosis of these patients. In our sham-controlled TCDS study, in which both cathodal and anodal stimulation was performed using the Oz stimulation region in a limited sample, our data showed that there was no significant change in SWI, despite subjective well-being. Although we did not obtain significant data, we think that, unlike the placebo effect, the subjective positive effect should be considered in additional treatment and new studies can be planned in terms of long-term treatment.

Keywords: Electroencephalography, Epilepsy, Photosensitivity, Prognosis, TCDS *The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. **Project No. TYL-2021-38068**

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fotosensitif epilepsinin ayırt edici özelliği olarak fotosensitivite, görsel uyarılara anormal bir elektrofizyolojik karşılık olan fotoparoksizmal yanıt (FPY) ile karakterizedir. FPY elektroensefalografide (EEG) intermittan fotik stimülasyon sırasında (İFS) genellikle frontal ve parasantral bölgelerde belirgin 2-5 Hz jeneralize diken, diken dalga veya yavaş dalga paterni olarak tanımlanır. FPY tüm epilepsili olguların %2-14'ünde görülen iyi tanımlanmış bir fenomendir; ancak patofizyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir¹.

FPY en kolay şekilde frekansı yüksek yanıp sönen ışıklar (16-25 Hz), kontrastı ve lüminansı yüksek renk modülasyonu içeren uyarılarla ortaya çıkarılır². Klinik açıdan fotosensitivite yanıp sönen ışıklarla (ağaçların arasından süzülen güneş ışığı, disko ışıkları, bilgisayar ya da TV ışıkları gibi) nöbetlerin tetiklenmesi durumudur^{1,3}. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülür⁴.

Fotosensitivite sadece tek bir epilepsi sendromuna ait bir bulgu değildir, Dravet sendromu gibi kötü seyirli seyrek genetik süreçler, fotosensitif oksipital lob epilepsisi (FOLE) gibi nadir fokal idyopatik kökenli epilepsiler, göz kapağı miyoklonili absans epilepsi (Jeavons sendromu) ve juvenil miyoklonik epilepsi (JME) başta olmak üzere iyi seyirli ve görece daha sık idyopatik jeneralize epilepsiler (İJE) gibi farklı klinik durumlarla birlikte izlenebilir⁵. Değişen ve çelişen veriler olmakla birlikte öncü bir çalışmaya göre en yüksek fotosensitivite prevalansı JME'de (%30,5), çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇÇAE) (%18), West ve Lennox-Gastaut Sendromu'nda (%17,1) olarak bildirilmiştir⁶. Fotosensitivite 30 yaş ve sonrasında bilinmeyen nedenlerle azalır, hastaların %25-30'unda ilerleyen yaşlarda kaybolabilir⁷. Fotosensitivitenin, altta yatan epileptik sendromun prognoz özelliklerini değiştirmedeği ve çoğunlukla kötü seyretmediği düşünülmeyle birlikte bu alanda uzun takip verileri çok sınırlıdır. Baykan ve ark. fotosensitivite ile tetiklenen tipik absans nöbetlerinin bu nöbet tipi için beklenenin aksine genelde remisyona girmeyeceğini bildirmişlerdir⁸.

Fotosensitivitenin tedavisinde anti-nöbet ilaç (ANI) kullanımının yanı sıra, non-farmakolojik yöntemlerin kullanımı, renkli veya polarize gözlük kullanımı, mesleki düzenlemeler ve uyarılardan kaçınma da yer almaktadır¹. Son yıllarda fotosensitif epilepsilerde birinci seçenek ve en etkili ilaç kabul edilen valproatın giderek boyutları daha

iyi anlaşılan teratojenitesi nedeniyle kadınlarda kullanımının sınırlandırılması da çoğu kadın olan fotosensitif epilepsilerin tedavisi açısından ek bir sorun oluşturmaya başlamıştır⁹.

Transkranyal elektriksel stimülasyon (TES), transkranyal direkt akım stimülasyonu (TDAS) ve alternatif akım stimülasyonu (TACS) olmak üzere insanlarda merkezi sinir sistemi uyarılabilirliğinin modülasyonu için giderek artan bir şekilde kullanılan non-invazif beyin stimülasyon tekniğidir. Başlıca etki mekanizması, nöronal membran potansiyellerinin eşik altı modülasyonudur, bu da hedef nöronlar boyunca akımın yönüne bağlı olarak kortikal uyarılabilirliği ve aktiviteyi değiştirir¹⁰.

Diğer tekniklerle kıyaslandığında TDAS'ın avantajları, ucuz, güvenilir ve kolay uygulanabilir olmasıdır. Anodal uyarım kortikal eksitabilitiyi arttırırken, katodal uyarım azaltmaktadır¹¹. Çok sayıda sağlıklı insanda ve pek çok hastalıkta denenmiş olan TDAS'ın bilinen ciddi yan etkisi olmamakla birlikte, en sık karşılaşılan yan etkisi yerleştirilen elektrodların altında hafif karıncalanma hissidir. Daha az sıklıkla yorgunluk, yanma ve kaşıntı hissi izlenmiş olup, nadiren uykusuzluk, baş ağrısı ve bulantı görülmektedir. Tüm yan etkiler geçicidir, fonksiyonel veya yapısal hasara neden olmamaktadır¹⁰. Çocuklarda yapılan TDAS çalışmalarında da benzer şekilde ciddi yan etki bildirilmemiştir¹².

Son zamanlarda TDAS araştırmaları, klinik uygulama potansiyeli nedeniyle giderek artan şekilde dikkati çekmektedir. Bilişsel işlevler üzerine etkisi ile ilgili çalışmaların sayısı artmakta, mental hastalıklar, depresyon, migren, inme gibi nörolojik hastalıklarda tedavi modalitesi olarak araştırılmakta ve başarılı sonuçlar alınmaktadır¹³. Aynı şekilde epilepsi hastalarında da tedavi amaçlı uygulamalarda henüz veriler kısıtlı olup, muhtemelen uyarım tekniklerindeki farklılıklara bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte, nöbet sıklığını azalttığı yönünde sonuçlar paylaşılmıştır¹¹. Epilepside yapılan çalışmalarda herhangi bir nöbet artışına rastlanmaması ve olumlu yan etki profili önemlidir. Ayrıca ek tedavide ilaç etkileşimi sorunu olmaması da önemli bir avantajdır.

Literatürde fotosensitif epilepsilerin uzun süreli prognozuna ilişkin, nörogörüntüleme yöntemlerinin henüz çok yoğun kullanılmadığı ve tekniklerin yetersiz olduğu dönemlere ait az sayıda ve eski tarihli çalışmalar vardır¹⁴. Biz bu çalışmada fotosensitif epilepsilerin önemli bir kısmını oluşturan fotosensitif İJE hastalarının uzun takip sonuçlarını retrospektif olarak gözden geçirip klinik, elektrofizyolojik ve prognoz özelliklerini değerlendirmeyi, ayrıca prospektif olarak TDAS'ın EEG'de FPY üzerine akut etkisini araştırmayı planladık.

Fotosensitif epilepsi modeli, oluşturma kolaylığı açısından ANİ çalışmalarında başarı ile kullanılmıştır ve ilaç araştırma çalışmaları halen devam etmektedir^{15,16}. Bu çalışmada elde edilecek veriler doğrultusunda TDAS'ın fotosensitif epilepsilerde ek bir tedavi modalitesi olabileceği umulmaktadır



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fotosensitivite Tanımı ve Fotosensitivite ile İlişkili Tanımlamalar

Fotosensitivite, klinik anlamda nöbetlerin ışık uyarılarıyla tetiklendiği durumdur^{1,3}. EEG açısından fotosensitivite ise laboratuvarında İFS sırasında, uyarana karşı anormal yanıt olarak FPY oluşmasıdır¹⁷.

Fotoparoksizmal Yanıt (FPY): EEG'de İFS'ye yanıt olarak genelde frontal ve parasantral bölgelerde belirgin, 2-5 Hz frekansında, jeneralize diken, diken-dalga veya yavaş dalga paterni olarak tanımlanır¹ (**Şekil 2-1**).

Fotokonvulzif Yanıt: FPY ile aynı anlamda kullanılır ancak EEG'de anormal aktiviteye eşlik eden konvulziyon olmadığında kafa karıştırıcı bir terimdir¹⁸.

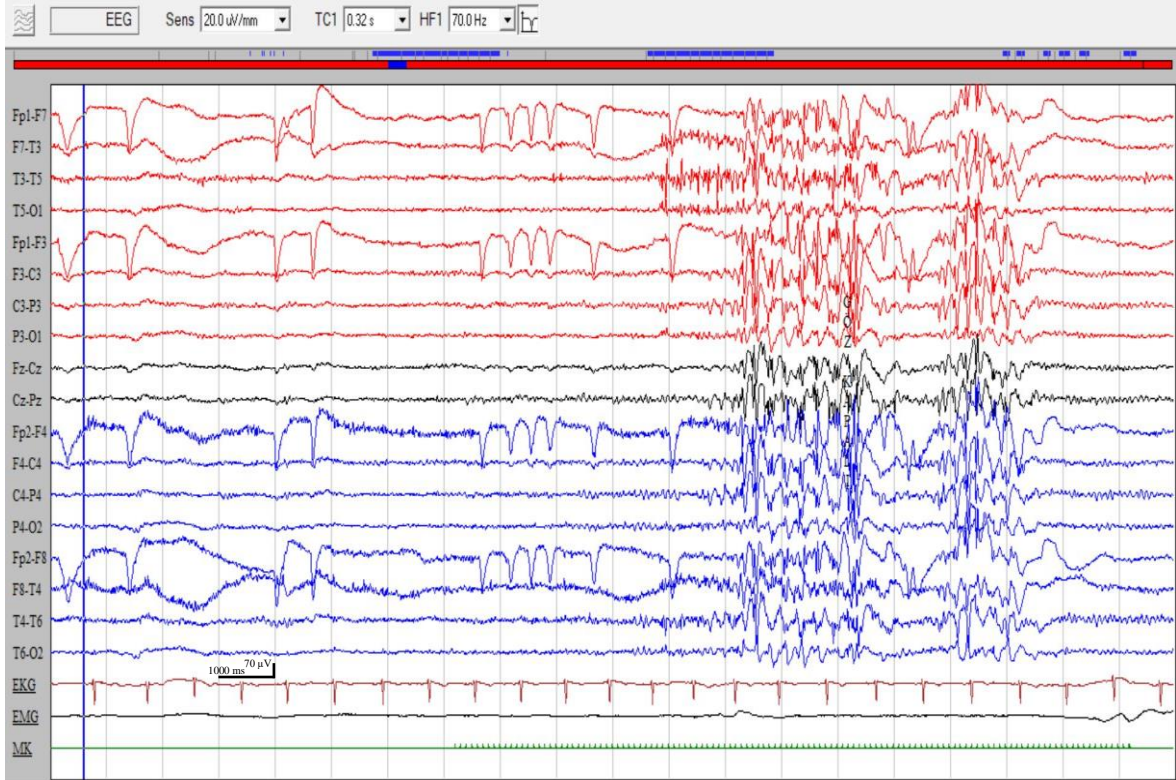
Fotomiyojenik Yanıt: EEG'de, İFS sırasında frontal bölgelerde görülen, stimulus nedeniyle frontal ve periorbital kaslarda kasılmaya bağlı gelişen ve stimülasyon bitince sonlanan, elektromiyografik yanıtıdır¹⁷ (**Şekil 2-2**).

Fotik Sürüklenme Yanıtı: İFS frekansı ile eş frekansta veya stimulus ile harmonik ilişkili, parlak ışığa yanıt olarak görsel projeksiyon alanlarından çıkan ve EEG'de oksipital bölgelerden kayıtlanan fizyolojik bir yanıtıdır¹⁹ (**Şekil 2-3**).

Self İndüksiyon Davranışı: Bazı hastaların tekrarlayan şekilde, istemli olarak, bir ışık kaynağının karşısına geçip gözlerini kırıştırarak veya ellerini ışığa karşı sallayarak nöbetini tetiklemeye çalıştığı karmaşık bir davranışsal özelliktir. Baş genellikle hiperekstansiyon pozisyonundadır¹⁷.

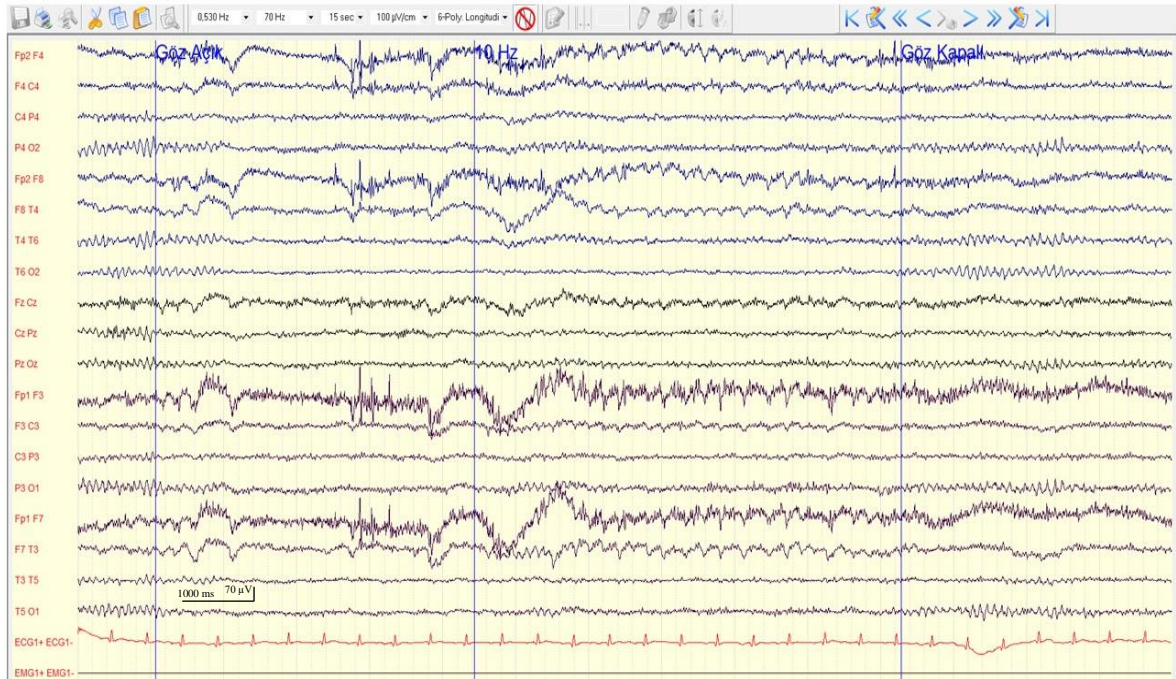
Göz Kapama Duyarlılığı (GKD): Rutin EEG çekimi sırasında, raslantısal olmayarak, göz kapamayı takiben 1-4 saniye içerisinde, geçici epileptiform deşarjların görülmesidir²⁰ (**Şekil 2-4**).

Fiksasyon Kaybı Duyarlılığı: Oksipital ve posterior temporal bölgelerde, gözlerin kapalı olması durumunda santral fiksasyonun ortadan kaldırılmasıyla ilişkili olarak yüksek amplitüdü, devamlı jeneralize epileptiform anomali görülmesidir²¹.



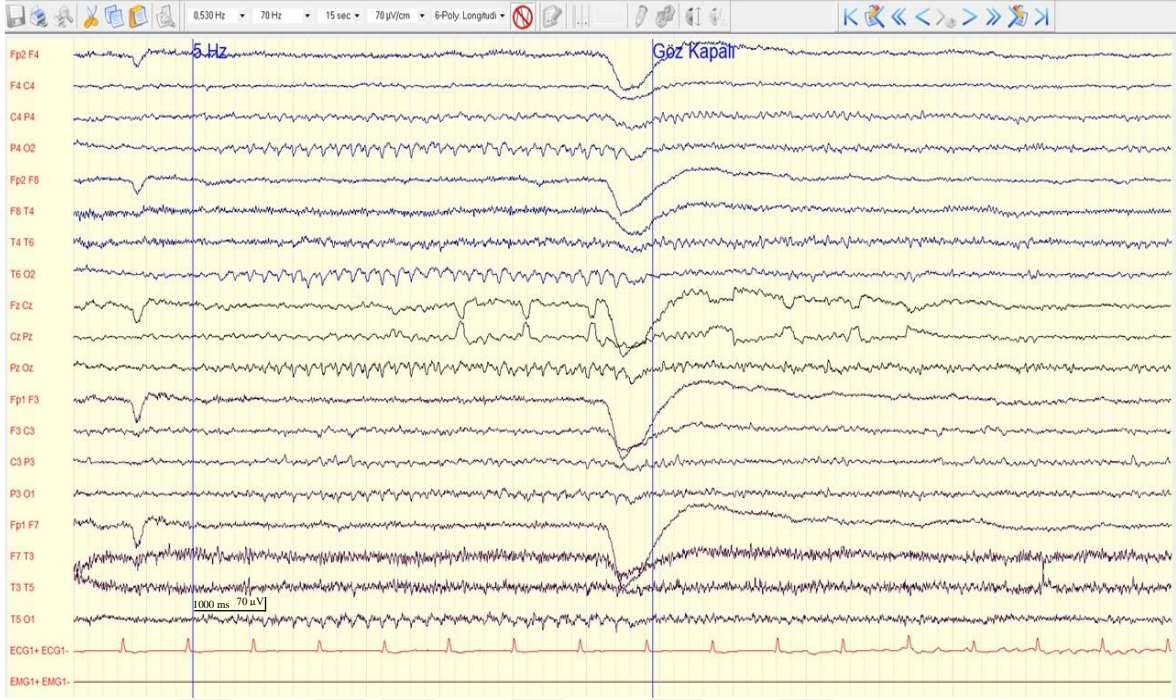
Şekil 2-1: Fotoparoksizmal yanıt

Fotik stimülasyon sırasında frontal ve parasantral bölgelerde belirgin jeneralize diken, diken-dalgı deşarjları



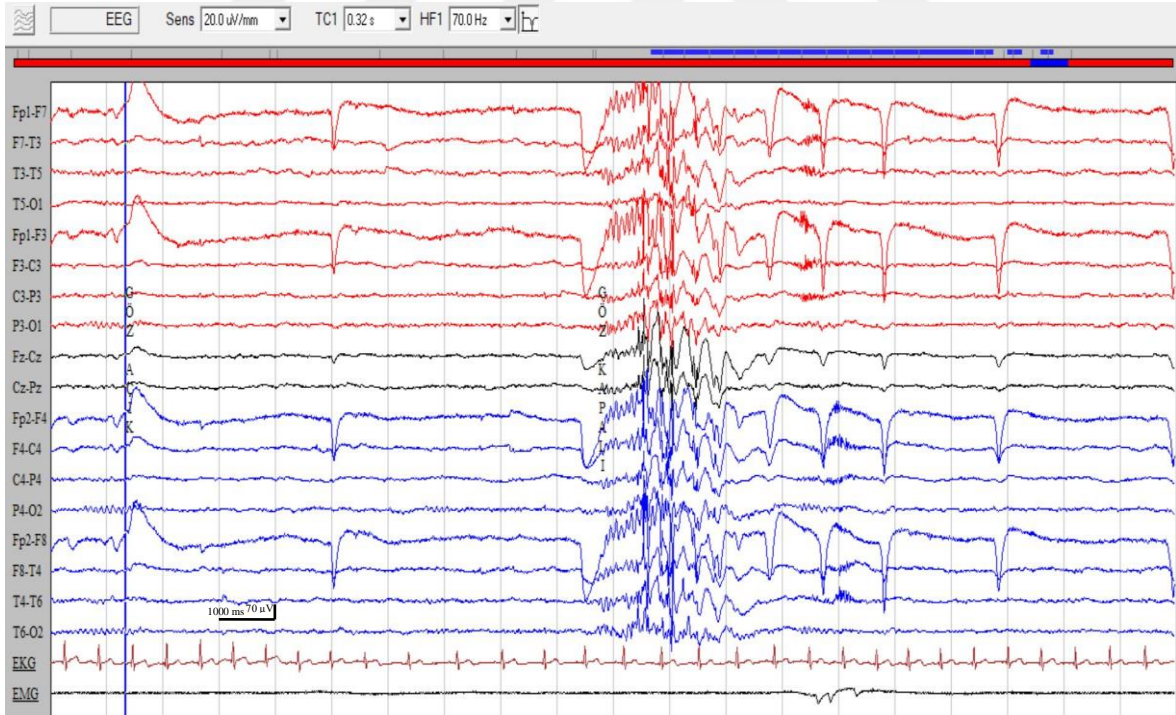
Şekil 2-2: Fotomiyojenik yanıt

10 Hz fotik stimülasyon sırasında, frontal ve periorbital kaslarda kasılmaya bağılı, frontal bölgelerde görülen elektromiyografik yanıt



Şekil 2-3: Fotik sürüklenme

5 Hz fotik stimülasyon sırasında, uyarın ile eş frekansta oksipital bölgelerde kaydedilen fizyolojik yanıt



Şekil 2-4: Göz kapama duyarlılığı

Göz kapamayı takiben 1-4 saniye içerisinde görülen geçici epileptiform deşarjlar

2.2. Fotosensitivitenin Tarihçesi

Klinik Açıdan: Eski yıllarda kutsal hastalık olarak bilinen epilepsi hakkında, dönemin insanları kısmen bilgiye sahip olup; ışığın epilepsi nöbetini tetikleme olasılığını dönen bir tekerlek aracılığı ile değersiz köleleri saptamak için kullanmışlardır. Roma’da Apuleius çömlek çarkının çevrilmesinin epilepsi hastalarının sersemlemesine ve nöbet geçirmelerine neden olabileceğini söylemiştir. İkinci yüzyılda, Soranus, “bir epilepsi hastasında, ışığın zamansız kullanımının bir atağın tekrarlamasına neden olabileceğini” belirtmiştir. Orta Çağda fırtına, alev, parlayan veya kayan nesnelere nöbet tetikleyici faktörler olarak tanımlanmıştır. Gowers 1885’te ilk nöbeti ve sonraki nöbetleri güneş ışığı ile tetiklenen 17 yaşında bir kadın hastayı bildirmiştir. Radovici ve ark. 1932’de, ritmik baş hareketleri ve göz kırpması ile güneşe bakan, bazen takiben jeneralize nöbet geçiren ve bundan haz alan bir erkek vakayı bildirip, self indüksiyonlu nöbetleri, günebakan sendromu olarak tanımlamıştır.²² Ondokuzuncu ve 20. yüzyılda spontan gelişen nöbetlerin incelenmesi, deneysel hayvan modelleri, fotosensitif Papio Papio babunları (1998) ile ilgili çalışmalar, EEG’deki gelişmeler, özellikle stroboskopun 1940’lı yıllarda kullanıma girmesiyle fotosensitiviteye ilişkin çalışmalar hız kazanmıştır²³. 1950’lerden sonra TV’ye bağlı nöbetler bildirilmeye başlanmıştır²².

Pokemon adlı Japon çizgi filmi izleyen yüzlerce çocuğun aynı anda 1990’lı yıllarda nöbet geçirme nedeni ile acillere başvurması ve video oyunları ile tetiklenen nöbetler fotosensitif epilepsilere ilgiyi arttırmıştır^{24,25}. Günümüzde ise her geçen gün ilerleyen teknolojik gelişmeler doğrultusunda internet, 3 boyutlu medya araçları, gerçeklik algısı vb. materyallerin artan kullanımı ile ortaya çıkan yeni riskler konuya ilişkin araştırmaların önemini bir kez daha vurgulamakta ve yine gelişen teknolojiyle paralel şekilde elektrofizyolojik, klinik ve genetik çalışmalar yapılmaktadır¹⁸.

EEG açısından: EEG’yi icat eden Berger, bir ışık kaynağı ile yaptığı incelemelerde, ışık ile alfa dalgalarının baskılandığını gözlemlemiş ve serebral aktivitenin ışık uyarandan etkilenebileceğini söylemiştir. Adrian ve Matthews 1934’te Berger Ritmi’ni incelerken, dönemin koşullarına göre 25 Hertz (Hz) kadar stimülasyon yapan titreşimli bir ışık kaynağı kullanıp, serebral aktivite ve İFS frekansının benzer olduğu fotik sürüklenme paternini tanımlamışlardır²². Grey Walter ve ark., 1-100 Hz arasında değişen bir frekansla, sabit bir süre ve yoğunlukta, 10 µs süreyle stroboskopik ışık veren Scaphony fotik stimülatör kullanıp, sağlıklı ve hasta bireylerde İFS’nin EEG üzerine etkilerini incelemişler; sonuçta

Adrian ve Mathews'in fotik sürüklenmeye dair bulgularını desteklemişlerdir ve ANİ'ler ile nöbetsiz olan bir hastanın EEG'sinde, İFS ile senkron diken dalga komplekslerini ve fotik uyaran ile tetiklenen epileptik bir nöbetini gözlemlemişlerdir²⁶. Cobb, İFS ile absans nöbetlerin tetiklenebildiğini göstermiştir²². Bickford ve ark. çalışmalarında İFS ile tetiklenen epileptik deşarjların karakterizasyonu ve bunların epilepsi ile ilişkisine dair katkı sağlamışlardır²⁷. Sonraki çalışmalarda fotomiyojenik ve fotokonvulzif yanıtların farklı antiteler olduğu, fotomiyojenik yanıtın stimulusa bağımlı normal bir yanıt iken, fotokonvulzif yanıtın ise stimulus sonrası bilateral deşarjlarla karakterize olduğu ve epileptik nöbet gelişmesine yol açabildiği bildirilmiştir^{27,28}.

Ardından 1950-1960'lı yıllarda iki büyük gelişme fotosensitif epilepsilere ilişkin çalışmalara ivme kazandırmıştır; bunlardan birisi Jeavons ve ark. yaptıkları çalışmalarla fotik duyarlılığına ilişkin beyin yapılarının, fizyolojik ve epileptiform yanıtların daha iyi anlaşılması; diğeri ise epileptik nöbetleri tetikleyen TV, floresan lambalar, bilgisayar oyunları gibi aralıklı ışık yayan cihazların kullanımının dünya çapında yaygınlaşmasıdır²⁸.

2.3. Fotosensitivite Sınıflaması

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin (International League Against Epilepsy-ILAE) 1981, 1985, ve 1989 yılındaki sınıflamalarında fotosensitif nöbet veya epilepsilere spesifik şekilde değinilmemiştir. ILAE-1981 sınıflamasının yalnızca ek kısmında görsel veya fotikle tetiklenen nöbetlerin 'refleks nöbet' sayıldığına yer verilmiştir. ILAE-1989 sınıflamasında "diğer elektroklinik sendromlar: yaş ile ilişkisi daha az spesifik grup: refleks epilepsi" başlığı altında fotikle tetiklenen nöbetlere yer verilmiştir. Daha genişletilmiş bir sınıflama olan 2001 sınıflamasında ise refleks epilepsiler başlığı altında spesifik sendrom olarak FOLE ve 'diğer görsel sensitif epilepsiler" başlıkları ile yer verilmiş; ilk kez bu sınıflamada görsel uyaranlar, "fiksasyon on-fiksasyon off" ve patern duyarlılığı yer almıştır. Son sınıflama olan ILAE 2017 sınıflamasının da 2001 sınıflaması ile aynı olduğu görülmüştür²⁹.

Kasteleijn-Nolst Trenite ve ark. 2001 yılında, fotosensitivite ve epilepsiye ilişkin klinik terim ve tanımları standardize etmek için bir öneride bulunmuş ve konuyu dört ana başlığa ayırmışlardır:

1. Görsel duyarlılığın klinik semptomları
2. İFS'ye karşı EEG yanıtlarının sınıflaması

3. Elektroklinik fenomenlerin sınıflaması
4. Sendromik sınıflama

Klinik değerlendirmede kolaylık sağlayacak şekilde elektroklinik fenomenler:

- a) Epileptik nöbet öyküsü olmayan ancak EEG'de FPY olan kişiler
- b) Spontan nöbetleri olan, ancak EEG'de FPY saptanan kişiler
- c) Sadece özel durumda izole tek bir görsel tetiklenmiş nöbeti olan ve EEG'de FPY olan veya olmayan kişiler
- d) Tekrarlayan görsel tetiklenmiş nöbetleri olan, spontan nöbeti olmayan ve EEG'de FPY olan veya olmayan kişiler
- e) Görsel tetiklenen ve spontan nöbetleri birlikte olan ve EEG'de FPY olan veya olmayan kişiler olarak sınıflanmıştır¹⁷.

Bunun dışında Waltz 1992'de fotik stimülasyona EEG yanıtını 4 tip şeklinde sınıflandırmıştır:

Tip 1: Oksipital bölgeye sınırlı dikenler (**Şekil 2-5**)

Tip 2: Bifazik yavaş dalgalarla birlikte parieto-oksipital dikenler (**Şekil 2-6**)

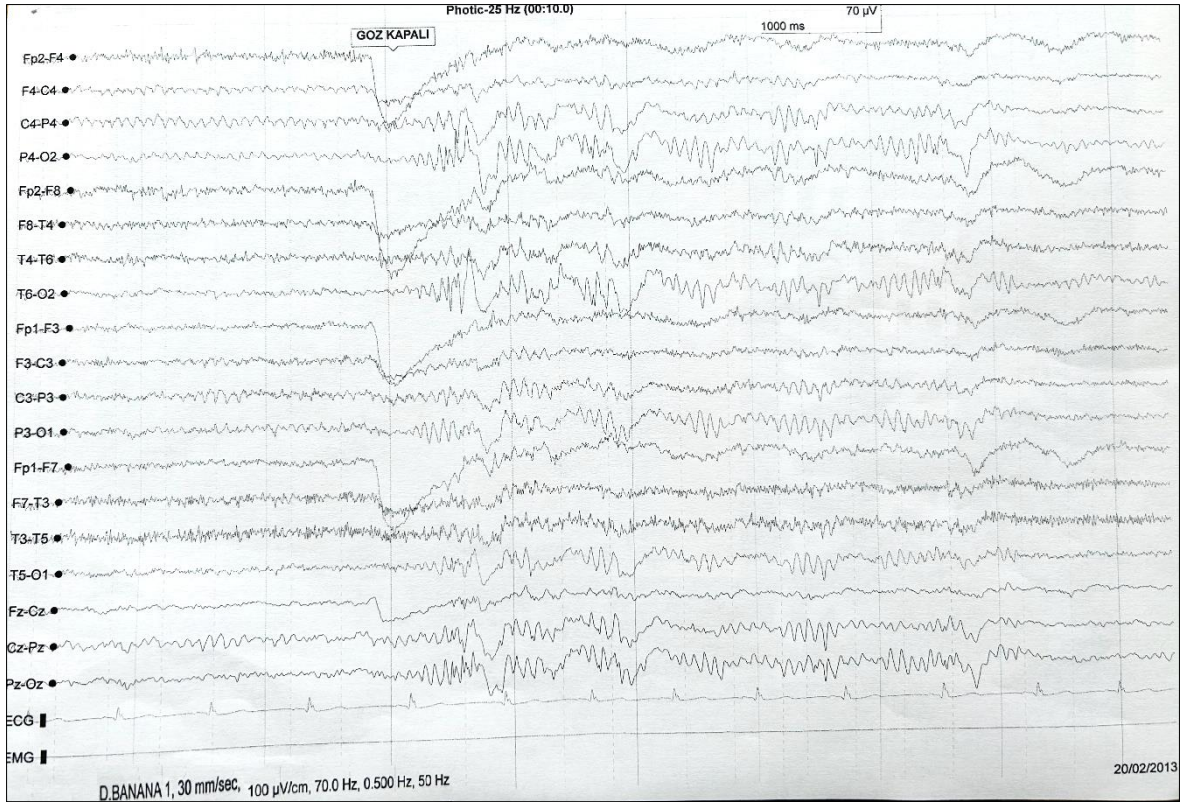
Tip 3: Tip 2 bulguları ile frontal bölgeye yayılan diken ve yavaş dalgalar (**Şekil 2-7**)

Tip 4: Jeneralize diken- dalgalar (**Şekil 2-8**)

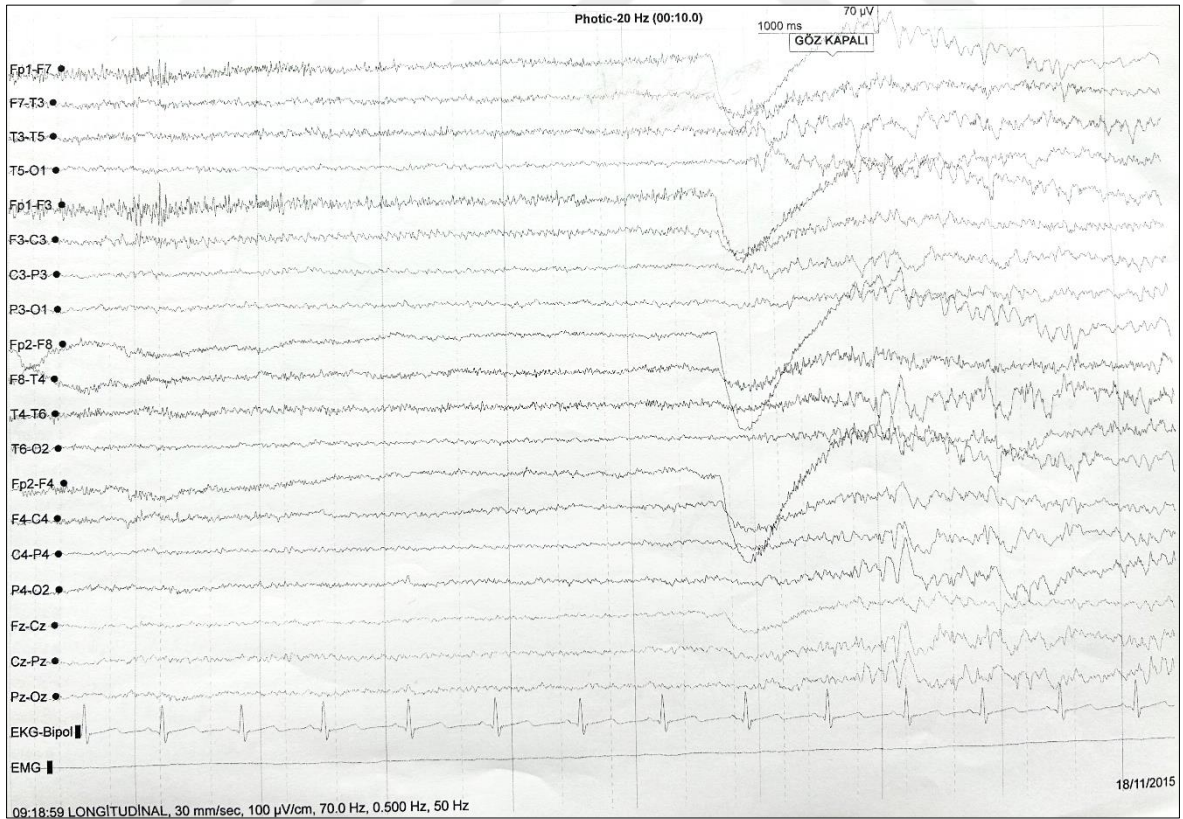
Epilepsi ile en yakın ilişkili yanıtlar tip 4 yanıtlardır³⁰.

Beniczky ve ark'nın önerdiği daha yeni pratik bir sınıflama ise şu şekildedir:

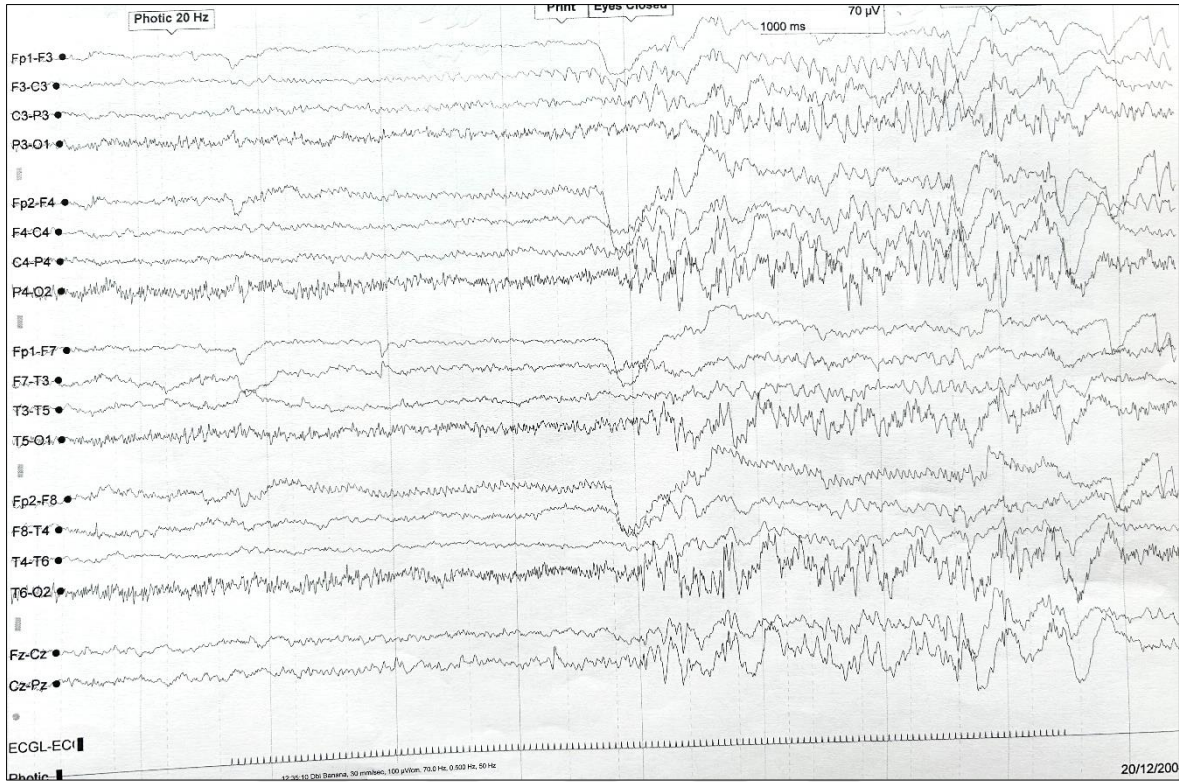
- FPY yok
- Posterior FPY (sadece İFS sırasında)
- Jeneralize FPY (sadece İFS sırasında)
- Spontan epileptiform aktivitenin IFS sırasında artması; artış, spontan epileptiform aktivitenin insidansı yada süresinin en az iki katı artış olarak tanımlanmıştır³¹.



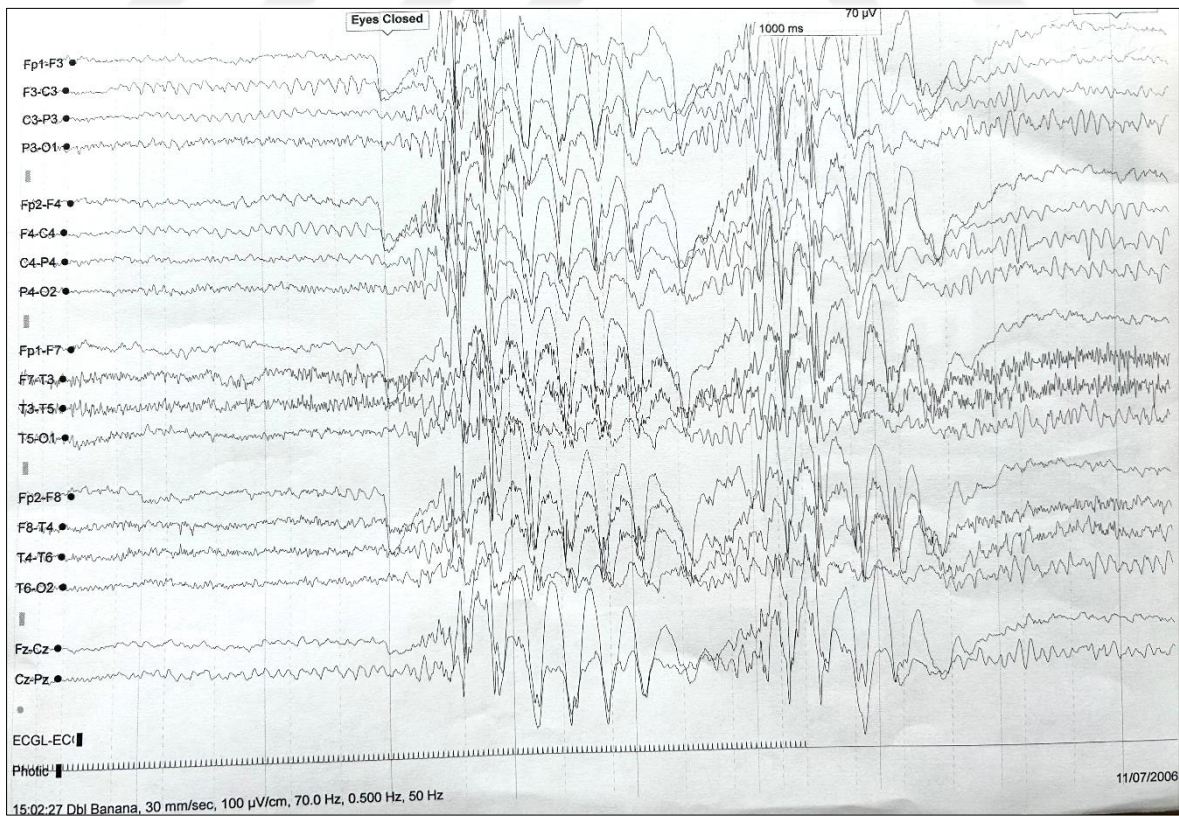
Şekil 2-5: Tip 1 Fotoparoksizmal yanıt



Şekil 2-6: Tip 2 Fotoparoksizmal yanıt



Şekil 2-7: Tip 3 Fotoparoksizmal yanıt



Şekil 2-8: Tip 4 Fotoparoksizmal yanıt

2.4. EEG Çekim Prosedürü

İntermittan fotik stimülasyon (İFS): EEG laboratuvarında fotosensitiviteyi ve nöbet duyarlılığını ortaya çıkarmak için kullanılan bir aktivasyon yöntemidir. Farklı laboratuvarlarda farklı prosedürler, farklı özellikte stimülatörler kullanılmaktadır³².

Kasteleijn-Nolst Trenite ve ark.'ın İFS uygulamasına ilişkin EEG laboratuvarında önerdikleri uygulama ve dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır³³:

- Çekim öncesi hastaya dair yeterli klinik bilgiye sahip olunmalıdır; tedavi alıp almadığı, klinik olarak ışıkla tetiklenen nöbeti olup olmadığı, aile öyküsü, uykusuzluk, alkol alımı gibi nöbeti tetikleyecek diğer faktörlerin varlığı gibi durumlar ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.
- İlk kez İFS yapılacaksa acil durumlar hariç, normal bir gece uykusundan sonra yapılmalıdır. Nöbet riski açısından acil müdahale için gerekli ekipman ve ilaçlar hazır bulundurulmalıdır.
- İFS bir aktivasyon yöntemi olduğundan hastalardan yazılı olarak bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.
- İFS hiperventilasyon öncesi ya da sonrası en az 3 dakika uygulanmalıdır. Loş bir odada, hasta dik oturur pozisyonda olmalı ve video kaydı alınmalıdır. İFS öncesi en az 2,5 dakika gözler açık, 2,5 dakika gözler kapalı çekim yapılmalıdır.
- Fotik stimülatör, nasiondan 30 cm uzaklıkta yerleştirilmeli ve en az 0,7 Joule şiddetinde uyarı vermeli ve yuvarlak bir reflektörü olmalıdır. Hasta lambanın ortasına bakmalı ve söylendiğinde gözlerini kapamalıdır.
- EEG'de jeneralize deşarj görülürse fotik stimülasyon durdurulmalıdır. Fotik stimülasyon 5 saniyelik sürelerle gözler açıkken, göz kapama sırasında ve gözler kapalı iken uygulanmalıdır. Sırasıyla 1-2-8-10-15-18-20-25-40-50-60 Hz frekansında fotik stimülasyon uygulanmalıdır. Eğer belli bir frekansta FPY saptanmışsa (alt sınır) 60 Hz'den başlayıp azaltılarak (60-50-40-25...) FPY'ı tekrardan görene kadar (üst sınır) stimülasyon yapılmalıdır. Eğer FPY konusunda şüphe varsa 10 saniye istirahat sonrası stimülasyon tekrarlanmalı ya da 1Hz frekans farkı ile verilmelidir.
- FPY görüldüğünde hasta klinik olarak gözlemlenmeli ve nasıl hissettiğine dair sorgulanmalıdır. İFS ile uyarılan hafif miyoklonileri kaydetme amaçlı elektromiyografi ve

göz hareket elektrodları kullanılmalıdır. TV ve video ile nöbetleri tetiklenen hastalarda farklı renkli ışık uyarımı yapılabilir.

2.5. Fotosensitivite Epidemiyolojisi

Genel toplumda fotik duyarlılığı ile ilgili yapılan çalışmalara göre kesin bir orandan bahsetmek zordur; çünkü FPY tanımı, EEG çekim protokollerindeki farklılıklar, değerlendirme sırasında kişilerin vijilansı, yaş, cinsiyet gibi parametrelerdeki farklılıklar bu çalışmaları karşılaştırmayı güç kılmaktadır³⁴. Ayrıca bazı fokal ve absans nöbetler fark edilemediğinden normal toplum çalışmalarına bu hastalar da dahil edilmiştir¹⁸. Normal toplumda farklı çalışmalarda FPY varlığı %0,3-8, epilepsi hastalarında ise %0,6-30 olarak bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan 1492'si epilepsi tanısı olan 1893 olgunun katıldığı bir çalışmada epilepsi grubunda FPY oranı %2,2 saptanmış, çalışmaya katılan fokal epilepsilerin %0,5'i, jeneralize epilepsilerin %9'unda FPY gösterilmiştir³⁵.

Yaşa bağımlı bir özellik olan fotosensitivite ergenlik döneminde pik yapar, genellikle üçüncü dekatta kaybolur²⁸. Kadın cinsiyet fotosensitivite için bir risk faktörü olup, K/E oranı 3/1'dir³⁶.

2.6. Fotosensitivitenin Fizyopatolojisi

Birçok çalışma oksipital korteks ve bağlantılarına ilişkin anormalliklere işaret etse de fotosensitivitenin mekanizması tam olarak bilinmemektedir¹⁸. Fotosensitif epilepsili hastalarda oksipital korteks ve görsel sistemde anormal bir eksitabilite varlığı mevcut olup yalnızca bu alanlara sınırlı değildir; bir hastadan subdural elektrodlarla elde edilen kayıtlarda FPY'lerin oksipital lob, paryetal lob, posterior singulat alan ve medyal frontal konveksiteyi de içine aldığı görülmüştür. Ayrıca fotik sürüklenme yanıtında, farklı frekanslarla yapılan uyarılarda, oksipital korteks yanında paryetal kortikal yapıların da rolü olduğu gözlenmiştir³⁷. Birçok çalışmada, fotosensitif epilepsili hastalarda, oksipital korteks ya da görsel sistemin hipereksitabl olduğu söylenmiş ve bu hastalarda görsel uyandırılmış potansiyel (VEP) amplitüdüleri sağlıklılara ve fotosensitif olmayan epilepsi hastalarına göre yüksek bulunmuştur^{38,39}. Prefrontal ve frontopolar bölgeler arası bağlantılarda azalmanın, oksipital ve suplementer motor alanlar arasında bağlantı artışının motor nöbetler için tetikleyici olabileceği düşünülmektedir²⁸. Eksitasyon inhibisyonu aştığında ve ilgili ağlarda senkronizasyon desenkronizasyonu aştığında nöbetler ortaya çıkmaktadır¹⁸.

Fotosensitivite ile ilgili yapılan transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) çalışmalarında jeneralize FPY olan hastalarda fosfen elde etme eşiği anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur; bu hastalarda artmış eksitasyonla birlikte nöbet gelişimini önlemeye yönelik kompensatuar mekanizmaların birlikte işlediğine dikkat çekilmiştir⁴⁰. Bocci ve ark. ise tedavi almayan fotosensitif epilepsi hastalarında ve kontrollerde repetitif TMS'nin (rTMS) VEP üzerine etkisini çalışmışlar; oksipital rTMS'nin normalde ipsilateralde VEP'de azalma, kontralateralde artışa yol açması beklenirken, hasta grupta kontrollere göre ipsilateral eksitabilitede artış ve kontralateral fasilitasyonda persiste ettiğini saptamışlardır. Bazal VEP incelemelerinde hasta grupta oksipital eksitabilite artışını destekler nitelikte genlikleri daha yüksek bulmuşlardır. Kontralateral hemisferde her iki grupta disinhibisyon, VEP amplitüdlerinde artış izlenmiş; ancak fotosensitif hasta grubunda disinhibisyonun daha uzun sürdüğü görülmüştür. Bu şekilde uzamış bir transkallosal disinhibisyon ve hızlıca eksitabiliteye geri dönüşün FPY fizyopatolojisinde anahtar rol oynuyor olabileceği düşünülmüştür⁴¹. Stigaro ve ark. görsel ve motor kortikal alanlar arasında bağlantıyı araştırmak için çalışma grubuna öncesinde fotik stimülasyon uygulayıp daha sonra oksipital bölge ve motor alana eşleştirilmiş TMS uygulamışlar; sonuçta FPY olan İJE hastalarında kortikal inhibisyonun anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişler; hem FPY olmayan İJE hem de sağlıklı grupta V1 (primer görsel alan) ve M1 (primer motor alan) arasında tipik süpresyonun bozulduğunu bu sonuçlara dayanarak da fotosensitif İJE olan hastalarda primer görsel ve primer motor alan arasında aşırı aktif fonksiyonel bağlantıların olduğunu söylemişlerdir. Bu durumun FPY'nin hemisfer ön bölgelerine yayılmasına ve epileptik motor fenomenin görülmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir⁴².

Magnetoensefalografi (MEG) klinik olarak dirençli fokal epilepside odak tespitinin yanısıra epilepsinin altında yatan patofizyolojiyi araştırmak için de yararlıdır, çözünürlüğü EEG'den daha yüksektir ve referans kanala ihtiyaç yoktur⁴³. Parra ve ark. fotosensitif epilepsi, fotosensitif olmayan epilepsi ve normal sağlıklı olgularda fotik stimülasyon sırasında, MEG sinyallerini incelemişler; fotosensitif olan grupta FPY'dan önce fotik uyarı frekansına bağlı olarak artmış gama band faz senkronisinin varlığını göstermişlerdir. Artmış gama faz senkronisi en geniş oksipital bölgede dağılım göstermekle birlikte paryetal, santral ve temporal bölgelere de yayılım göstermektedir. Normalde olan gama osilasyonlarında, patolojik sapmaların fotosensitif epilepside, epileptik geçişe aracılık ettiğini bildirmişlerdir³². Gama osilasyonları ile ilgili başka çalışmalarda renk farklılıklarındaki artışın kortikal uyarımı arttırdığına dikkat çekilmiştir; maymun ve insan görsel korteksinde

yapılan ölçümlerde ağırlıklı olarak kırmızı içeren renklerin gama osilasyonlarını arttırdığı saptanmıştır^{44,45}. Takahashi ise kırmızı ışığın dalga boyuna bağlı mekanizmalar (Pokemona olduğu gibi kırmızı ışığın dalga boyunun 700 nm'den fazla olduğu uyaranlar) ve renkle ilişkisiz parlak ışığın yoğunluğuna bağlı mekanizmalar olmak üzere iki mekanizma üzerinden FPY geliştiğini bildirmiştir⁴⁶.

Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)-morfometri çalışmalarında, fotosensitif olan JME hastalarının, fotosensitif olmayan JME hastalarına göre sol hipokampus ve sol inferior frontal girus hacimlerinin daha az olduğu saptanmıştır⁴⁷. Başka bir MRG çalışmasında FPY'si olan İJE hastaları, FPY'si olup epilepsisi olmayan olgular ve sağlıklı kontroller çalışmaya alınmış; FPY'si olan epilepsili ve non-epileptik olgularda iki yanlı oksipital, frontal ve kortikal kalınlık artışı olduğu, FPY olan non-epileptik olgularda temporal lob korteksinin daha ince olduğu görülmüştür⁴⁸. Moeller ve ark. yaptığı fonksiyonel MRG (fMRG)-EEG çalışması sırasında, fotosensitif bir hasta jeneralize tonik-klonik nöbet (JTKN) geçirmiş; nöbet öncesinde İFS ile FPY tetiklenmiş ve bu sırada alınan kayıtlarda kan oksijen düzeyine bağımlı (blood-oxygen level dependent-BOLD) fMRG'de görsel korteks, talamus ve iki yanlı kollikulus superiorda sinyal artışı izlenirken frontoparyetal alanlarda sinyalin azaldığı gözlenmiştir⁴⁹. Moeller ve ark. başka bir çalışmalarında ise spontan jeneralize diken dalga deşarjları sırasında talamusun, FPY sırasında frontal ve paryetal korteksin aktive olduğunu gözlemlemişler ve FPY'nin daha çok kortikal bir fenomen olduğuna dikkat çekmişlerdir⁵⁰. Özemir ve ark. da diğer bir çok MRG çalışmasında olduğu gibi fotosensitif İJE hastalarında oksipital korteks ve talamusun rolüne vurgu yapmışlardır⁵¹. Fotosensitif epilepside fonksiyonel bağlantıların yanısıra mikroyapısal değişiklikler de çalışılmıştır. Bu amaçla kullanılan difüzyon tensör MRG'de fraksiyonel anizotropide (FA) azalma mikroyapısal ve miyelin bütünlüğünde bozulmayı ve lif yoğunluğunda azalmayı göstermektedir. Konuyla ilgili çalışmalardan birinde FPY olan hastaların presantral, paryetal ve lateral oksipital bölgelerinde beyaz cevher mikroyapısal değişikliklerine ait bulgular saptanmıştır⁵². JME hastaları ile yapılan başka bir difüzyon tensör MRG çalışmasında, epileptik ağların önemli bir parçası olan talamo-premotor bağlantıların aynı zamanda fotosensitivite patogeneğinde de önemli rolü olduğu söylenmiştir; bu çalışmada FPY olan hastalarda ARAS ile ventromediyal talamus arası bağlantılarda artış saptanmıştır⁵³.

2.7. Fotosensitivite Genetiği

Fotosensitivitenin kompleks genetik geçişi uzun zamandır bilinmesine rağmen henüz aydınlatılamamıştır. Bu konuda aile ve ikiz çalışmaları yol gösterici olmuştur; ilk çalışmalarda otozomal dominant bir geçiş olduğu öne sürülürken, takip eden bir çok çalışmada azalmış veya yaşa bağımlı penetrans gösteren otozomal dominant bir geçiş olduğu söylenmiştir ancak; artık güncel çalışmalar kompleks ve poligenik bir kalıtım varlığını desteklemektedir⁵⁴.

Aile çalışmalarına göre FPY görülmesi kalıtsal olarak oldukça yüksektir. Monozigot ikizlerde geçiş %100 iken etkilenen kardeşler arasında ise normal topluma göre 5 kat risk artışı vardır^{55,56}. Ancak her zaman FPY varlığı epilepsi tanısı ile örtüşmez; fotosensitif annelerin çocuklarında %25 oranında FPY görülürken bunların ancak yarısının epilepsi tanısı aldığı bildirilmiştir⁵⁷. Harding ve Jeavons FPY prevalansını kızlarda 2,5 kat daha fazla bulmuştur; bu durum hormonal değişikliklere bağlı olabilir ve yaşa bağlı başlangıcın sebebi de bu olabilir. Başka bir olası açıklamaya göre ise, iki X kromozomunun varlığı bazı genetik veya epigenetik mekanizmalara yatkınlık oluşturuyor olabilir ya da erkek cinsiyet kromozomunun koruyucu etkisi olabilir⁵⁸. FPY uniform olmakla birlikte eşlik ettiği sendromlar birbirinden oldukça farklıdır. Bu farklılıkların sebebi birçok gendeki varyasyonların farklı sendromlara, farklı fenotiplere yol açması olabilir⁵⁴. Taylor ve ark. yaptıkları geniş sayıda aile çalışmalarında fotosensitif idyopatik epilepsileri; İJE ya da diğer adıyla genetik jeneralize epilepsiler, FOLE ve ikisinin kesiştiği sendromlar olarak sınıflamışlardır⁵⁹.

Fotosensitivite ile ilgili bazı spesifik olarak duyarlı olabileceği düşünülen aday genler tanımlanmıştır¹⁸. *NEDD4-2* (Neuronally Expressed Developmentally Downregulated 4) geni voltaj kapılı sodyum kanalları ile nöronal uyarılabilirliğin düzenlenmesinde ve diğer iyon kanallarının reseptörlerinin düzenlenmesinde yer alan bir proteini kodlamaktadır. İJE'li 253 aileden oluşan bir kohort çalışmasında fotosensitif ailelerde saptanan *NEDD4-2* mutasyonları, direkt olarak protein sentez değişikliği ile ilişki kurulmasa da bu genin rolü olabileceğini düşündürmüştür⁶⁰. Türkiye'de yapılan 124 ailenin dahil olduğu başka bir çalışmada ise 18q21 de yer alan *NEDD4-2* genine ait sadece bir hastada varyant saptanmış ve Türkiye'deki hastalar için bu gene ait varyantların patogeneizde önemli rol almadığı sonucuna varılmıştır⁶¹. GABA reseptörünün alfa-1 subünitesinde (*GABRA1A*) mutasyonu olan hastaların incelendiği bir çalışmada, farklı epileptik fenotipler ve hastaların %37'sinin

EEG’inde FPY görülmüştür; GABA ile ilişkili inhibisyon bozukluğunun FPY patofizyolojisinde yer alabileceği söylenmiştir⁶². Zebra balıklarında *CHD2* geninde %50 oranında fonksiyon kaybı olduğunda fotosensitivite meydana gelmektedir. *CHD2* de novo mutasyonuna bağlı nadir bir ensefalopati tablosunda belirgin fotosensitivite görülmüştür. Bunun üzerine FPY olan epilepsili hastalar ve FPYsi olup nöbeti olmayan olgularda *CHD2* varyantları araştırılmıştır. Nöbeti olan hastalarda daha yüksek oranda *CHD2* varyantı gösterilirken, FPY’si olup nöbeti olmayan grupta bu oran daha düşük saptanmıştır. *CHD2* iyon kanalı kodlayan bir gen değil, transkripsiyonda yer alan bir gendir; nasıl etkili olduğu bilinmemekle birlikte anormal fonksiyonu kortikal eksitabiliteye aracılık etmektedir⁶³. *CHD2* varyantları ayrıca self indüksiyonlu fotosensitif nöbetler ile de ilişkili bulunmuştur¹⁸. *SCN1A* mutasyonu Dravet sendromunda iyi tanımlanmış bir mutasyondur ve bu olguların %47’sinde FPY vardır; hastalık şiddetinin fotosensitivite ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür⁶⁴. İJE hastalarında *TRPC4* varyantları da araştırılmış ve katyon kanalı olan *TRPC4* ile fotosensitivite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır⁶⁵. *RORB* kortikal nöronlar ve talamik nükleusta eksprese edilen bir gendir, ayrıca retinada da eksprese edilir ve retinal hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşmasında yer alır⁶⁶. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada gelişimsel ensefalopati, göz kapağı miyoklonili absans epilepsi (GKMAE), İJE ve fokal epilepsiler gibi ışığa duyarlı sendromlarda yeni *RORB* varyantları tanımlanmıştır. Bu çalışmada fotosensitif İJE ve oksipital lob epilepsisi arasında bir örtüşmeden bahsedilmiş ve kesişen sendromlarla ilgili ilk kez bir gen ilişkilendirmesi yapılmıştır⁶⁷.

Moleküler genetik çalışmalar sonucunda bazı duyarlılık lokusları da tanımlanmıştır. Özellikle İJEde 6,7,13 ve 16. kromozomlar dikkati çekmektedir⁵⁸. Pinto ve ark. kortikal nöromodülasyonda yeri olan genleri içeren 7q32, 16p13 lokuslarının FPY ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir⁶⁸. Tauer ve ark. FPY olan ailelerle yaptıkları çalışmalarda 6p21, İJE ve FPY olan ailelerde yaptıkları çalışmalarda ise 13q31 lokuslarının duyarlı olabileceğine dikkat çekmişlerdir⁶⁹. Kovel ve ark.’nın çalışmasında ise önceki çalışmalarda belirtilen 6p21, 7q32, 13q13 ve 13q31 lokusların tekrarı gösterilememiştir; sadece bir ailede 16p13 lokusu tekrar edilmiş ve farklı olarak 5q35 ve 8q21 lokuslarının ilişkili olabileceği söylenmiştir⁷⁰.

Sonuç olarak fotosensitif epilepsilerle ilgili çok sayıda şüpheli yatkinlik geni ve lokus tanımlanmış olup, gelişen teknoloji ve genetik yöntemler doğrultusunda farklı ve iyi tanımlanmış popülasyonlarda konuya ilişkin yeni genetik çalışmalara ihtiyaç vardır⁵⁴.

2.8. Fotosensitivite Görülen Epileptik Sendromlar

Fotosensitivitenin eşlik ettiği epileptik sendromlar, yaşa bağlı bir özellik olmasının da katkısıyla ve sıklığı değişmekle birlikte, jeneralize epilepsilerden fokal epilepsilere, gelişimsel ensefalopatilere kadar geniş bir yelpazede yer almaktadır. Etyolojik açıdan genetik kökenli epilepsilerde daha sık görülmekle birlikte semptomatik ve bilinmeyen etyolojili grupta da görülebilmektedir⁷¹. Fotosensitivite görülen epilepsi sendromları **Tablo 2-1**'de verilmiştir.



Tablo 2-1: Fotosensitivite görülen epilepsi sendromları (Kıraç ve Baykal 2020)⁷²

JENERALİZE EPILEPSİLER	<p><u>İdyopatik jeneralize epilepsiler (İJE) (başlangıç yaşına göre sırayla)</u></p> <p>İnfanıl dönemin (ve çocukluğun) miyoklonik epilepsisi Erken başlangıçlı absans epilepsisi Çocukluk çağı absans epilepsisi Miyoklonik absans epilepsisi Göz kapağı miyoklonili absans epilepsisi (Jeavons sendromu) Jüvenil absans epilepsisi Jüvenil miyoklonik epilepsisi Jeneralize tonik–klonik nöbetlerle giden İJE (uyanırken ve diğer) Praksi ile tetiklenen İJE (primer okuma epilepsisi dahil) Diğer görsel sensitif İJE</p> <p><u>Nedeni bilinmeyen jeneralize epilepsiler</u></p> <p>Miyoklonik astatik/atonik nöbetli epilepsisi Genetik epilepsi ve febril nöbetler ‘plus’ (GEFS+)</p> <p><u>Semptomatik/genetik jeneralize epilepsiler</u></p> <p><u>Progresif miyoklonik epilepsiler (PME)</u></p> <p>Lafora hastalığı Unverricht-Lundborg hastalığı Nöronal seroid lipofuskinoz (erken ve geç formlar) MERRF (Myoclonic epilepsy with ragged red fibers) Gaucher hastalığı tip III (nöronopatik form) Diğer PME’ler</p>
FOKAL EPILEPSİLER	<p><u>İdyopatik fokal epilepsiler</u></p> <p>Fotosensitif oksipital lob epilepsisi Rolandik epilepsisi</p> <p><u>Semptomatik/ nedeni belirsiz fokal epilepsiler</u></p> <p><u>Belirsiz/kombine formlar</u></p> <p>Dravet sendromu</p> <p><u>Duruma bağlı ve nadir nöbetler</u></p> <p>Güçlü görsel provokatif uyaranlar (Pokémon videosu gibi) Alkol bırakma, ilaçlar toksinler</p>

*yazarların izni ile

2.8.1. İdyopatik Jeneralize Epilepsiler ve Fotosensitivite

ILAE 2017 sınıflamasında ‘genetik jeneralize epilepsiler’ başlığı altında yer alan İJE tüm epilepsilerin yaklaşık %15-20’sini oluşturmaktadır. Başlangıç yaşları sendromlara göre değişmekle birlikte 3-25 yaş arasındadır, nadiren daha geç yaşta başlayabilirler. İJE’ler 4 ana sendromdan oluşmaktadır: Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi (ÇÇAE), Juvenil Absans Epilepsisi (JAE), JME, yalnızca JTKN ile giden İJE⁷³.

Fotosensitivite ile en sık ilişkisi bulunan sendromlar İJE’ler, özellikle de JME’dir. Farklı çalışmalarda değişmekle birlikte JME’de %30-90, ÇÇAE’de %18, JAE’de %8,

uyanma ile JTKN'de %13 oranında fotosensitivite bildirilmiştir¹⁸. Aşağıda bu sendromlar kısa olarak anlatılacaktır.

2.8.1.1. Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi

ÇÇAE insidansı yılda 100.000 çocukta 6,3-8'dir. Başlangıç yaşı 4-10 yaş arasındadır (aralığı 2-13) ve bilinmeyen nedenlerle vakaların %65-75'ini kız çocukları oluşturur. Çocuklar gelişimsel ve bilişsel açıdan normaldir; ancak bazı çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve öğrenme güçlükleri olabilir. Nörolojik muayene ve kraniyal görüntüleme normaldir⁷³.

ÇÇAE'nin nöbet özelliği olan tipik absans nöbetleri aniden farkındalığın bozulması ile başlayan dalma ve aktivitenin aniden durması şeklinde olup, oral-manuel otomatizmalar eşlik edebilir ya da etmeyebilir. Çocuk aktiviteye kaldığı yerden devam eder, anlık bir kafa karışıklığı olabilir. Postural kayıp ve inkontinans olabilir. Süre 3-20 saniyedir, nadiren 30 saniyeden fazla olabilir. Nöbetler gün içinde çok sık olur, çoğunlukla da farkedilmez⁷³. Jeneralize-tonik klonik nöbetlerin absanslardan önce başlaması ya da sık absans nöbetlerinin görüldüğü dönemde görülmesi pek beklenmez. Daha sık görüleni absanslar sonlanınca ergenlikte başlamasıdır; bu durum başka bir İJE sendromuna evrilmenin habercisi olabilir. Absans nöbetlere hafif miyokloni eşlik edebilir, ancak belirgin ve ön planda miyokloni görülmez⁷³.

EEG'de temel aktivite normaldir. Hastalarının %21-30'unda oksipital intermittan ritmik delta aktivitesi (OİRDA) görülebilir⁷⁴. İnteriktal EEG'de tipik 3 Hz (2,5-4) jeneralize diken dalga görülür, uykuda fragmente olabilir, fokal- multifokal görünüm alabilir ama belirli bir odağı işaret etmez. Uykuda çoklu diken-dalga görülebilir, ancak uyanıklıkta görülmez⁷³. Hastaların %21'inde İFS ile jeneralize deşajlar tetiklenir⁷⁵.

İktal EEG 'de absans nöbetinin başlangıcında daha düzenli olan 3 Hz (aralık 2,5-4 Hz) jeneralize diken-dalga görülür⁷³. İktal EEG'de kısa süreli fragmentasyonlar ve düzensizlikler JAE'ye göre daha azdır⁷⁵. Tedavi altında olmayan çocuklarda hiperventilasyon ile absans nöbetleri ve jeneralize diken-dalga deşajları tetiklenir; eğer 5 dakika etkili uygulanmış hiperventilasyona rağmen jeneralize diken dalga tetiklenmiyorsa tekrarlanır ve hala yoksa ÇÇAE dışlanabilir⁷³.

Ayrıncı tanıda yer alan JAE'de; nöbetler ÇÇAE (her gün çok sık sayıda) kadar sık değildir, başlangıç yaşı daha geçtir (>10 yaş), farkındalık kaybı daha hafiftir, ÇÇAE'de

daşarjlar daha düzenliken JAE'de daha düzensizdir. Göz kapağı miyoklonili absans epilepside (GKMAE) absans nöbetleri göz kapağı miyoklonileri ile birlikte ve nöbetler göz kapama, güneş ışığı ya da fotik stimülasyon ile tetiklenir. Atipik absans ile seyreden jeneralize epilepsilerde EEG'de, ÇÇAE'de görülmeyen jeneralize yavaş diken dalga (<2,5 Hz) görülür ve çoğunlukla gelişimsel ensefalopati tablosunda hastalardır. Miyoklonik absans epilepside ise ÇÇAE'de görülmeyen üst ekstremitelerde miyoklonileri eşlik eder. Dört yaş altında başlayan absans nöbetleri ve mental etkilenme, anormal nörolojik muayene gibi atipik özellikler varlığında *GLUT-1* (Glukoz transporter-1) eksikliği gibi diğer nedenler araştırılmalı ileri inceleme yapılmalıdır⁷³.

Tedavide etosüksimid (ESM) sadece absans varsa, valproik asit (VPA) JTKN varsa, lamotrijin (LTG), klobazam (CLB) tercih edilebilir. ÇÇAE'de tedavi yanıtı, çalışılan popülasyona, gözlem süresine ve sonuçların nasıl ölçüldüğüne bağlı olarak %60 ile %95 arasında değişir. Remisyon 10-14 yaşlarında ya da daha erken görülebilir. Tedavi başlangıcında JTKN varlığı, absans statusu, miyokloni varlığı, zemin aktivitesinin yavaşlaması, ailede JTKN öyküsü kötü prognostik faktörlerdir⁷⁶.

2.8.1.1.1. Fotosensitivite ve ÇÇAE

Fotik uyarı ile tetiklenen absans nöbetlerine daha az dikkat çekilmekle birlikte bu konuda dikkat edilmesi gereken önemli noktalar vardır. ÇÇAE'de nöbetler sık olduğundan fotik uyarı sırasında tesadüfen bir absans nöbetinin bu ana denk gelmediğinden emin olmak gerekir. Rutin çekim veya HV sırasında EEG'de anomali yokken, fotik stimülasyon sırasında epileptiform anomali ve/veya absans nöbeti görülüyorsa, klinik olarak ışığa duyarlılık tarifleniyorsa anlamlı kabul edilebilir⁷².

Eski çalışmalarda ÇÇAE'de fotosensitivite oranı %13-18 oranında bulunurken^{6,77} sonraki yıllarda pediatrik bir seride %44 oranında bildirilmiştir²⁹. ÇÇAE'li hastaların çoğu puberte ile remisyon girer ancak az sayıda hastada kötü prognoz görülebilir. Fotosensitif absanslar kötü prognoz açısından daha risklidir⁷⁶. ÇÇAE hastalarında FPY görülmesi JAE ve JME'ye evrilme için prediktif bir özellik ve remisyon için kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır⁷⁸. Baykan ve ark. fotosensitif tipik absans nöbetlerinin remisyonla girmeyeceğini bildirmişlerdir⁸.

2.8.1.2. Juvenil Absans Epilepsi

JAE, tüm İJE'lerin %15'ini; çocukluk ve ergenlik dönemi yeni başlangıçlı epilepsilerin % 2,4-3,1'ini oluşturur^{73,79}. Başlangıç yaşı 9-13 yaş olmakla birlikte aralığı 8-20 yaş arasında değişebilir. Gelişim basamakları ve bilişsel işlevler normaldir ancak; nöbet kontrolü sağlanamayan olgularda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve öğrenme güçlükleri olabilir^{73,80,81}.

JAE'nin ana nöbet tipi absanstır; diğer nöbet tipleri de (JTKN, miyokloni) görülebilir⁷⁹. Farkındalık kaybı belirgin ancak ÇÇAE kadar derin değildir. Hasta komutları yerine getirebilir, ancak karmaşık görevleri yapmakta zorlanır. Tipik nöbet süresi 5-30 saniyedir, bazen daha uzun sürebilir⁷³. Sıklık tipik olarak farkedilenler günlükten daha seyrek⁸².

Absans nöbetleri sırasında hafif miyokloniler görülebilir. Hastaların yaklaşık %20'sinde absans status epileptikus vardır. Yaklaşık %90'ından fazlasında JTKN görülür. JTKN'ler çoğunlukla absans nöbetlerden sonra başlar; ancak vakaların %14-27'sinde absanslardan önce başlayabilir⁷³.

İnteriktal EEG'de temel aktivite normaldir. Jeneralize diken-dalga frekansı 3-5,5 Hz ve uykuda fragmente olabilir, fragmente olan jeneralize diken-dalgalar fokal veya multifokal görünebilir; ancak belli bir odağı işaret etmezler. Uyku deprivasyonu jeneralize deşarjları belirginleştirir⁷³. Çoklu diken-dalga çoğunlukla uykululuk hali ve uyku sırasında görülür⁷⁵.

Tedavisiz hastalarda, hiperventilasyon hastaların yaklaşık %87'sinde absans nöbetlerini tetikler. Sadleir ve ark. 'nın çalışmasında İFS'nin hastaların %25'inde jeneralize diken-dalgayı provoke ettiği görülmüştür⁷⁵.

İktal EEG'de, absans nöbetinin başlangıcında 3-5,5 Hz jeneralize diken-dalga görülür. Düzensiz jeneralize diken dalga JAE'de ÇÇAE'den 8 kat daha sıktır⁷⁵.

ÇÇAE ile ayırıcı tanı yukarıda açıklanmıştır. Özellikle sabahları veya uyku deprivasyonu ile ortaya çıkan sık ekstremitte miyoklonileri JME'yi düşündürmelidir. Absans nöbeti sırasında belirgin miyokloni varsa miyoklonik absans epilepsiyi, belirgin göz kapağı miyoklonisi ise GKMAE'yi düşündürmelidir. Absans nöbetleri 30 saniyeden daha uzun sürüyorsa ve postiktal etkilenme de varsa farkındalığın bozulduğu fokal nöbetler düşünülmelidir^{73,83}.

Tedavisi ÇÇAE ile benzerdir⁷³. JAE'de tedaviye yanıt iyi olmasına rağmen vakaların büyük çoğunluğunda ömür boyu tedavi gerektirir. Uzun takip sonucu remisyon oranları yaklaşık %60 oranındadır. Miyokloni ve JTKN varlığı kötü prognostik faktörlerdir⁸².

2.8.1.2.1. Fotosensitivite ve JAE

JAE hastalarının yaklaşık %8'inde FPY saptanmıştır¹⁷. Başka bir pediatrik grupta ise muhtemelen tanı kriterleri, EEG çekimi sırasında yaş farklılıkları ve İFS protokol farklılıklarına bağlı olarak %56 gibi yüksek bir oran bildirilmiştir⁸⁴. JAE hastalarının yaklaşık %60'ı uzun dönem remisyon girer ve fotosensitivite nadirdir⁸².

2.8.1.3. Juvenil Miyoklonik Epilepsi

JME, en sık adölesan ve erişkin başlangıçlı İJE sendromudur. Toplum tabanlı çalışmalarda prevalansı 10.000 kişide 1-3 arasında değişir. Tüm epilepsilerin yaklaşık %9,3'ünü oluşturmaktadır. Vakaların %5-15'i ÇÇAE'den JME'ye evrilen vakalardır⁷³.

Tipik başlangıç yaşı genellikle 10-24 yaş arası olmakla birlikte 8-40 yaş gibi geniş bir aralıkta da başlayabilir. Cinsiyetler arası belirgin bir fark yoktur, hafif kadın baskınlığı olabilir. Gelişimsel, bilişsel, kranyal MRG ve nörolojik muayene açısından normal vakalardır. Vakaların %5-10'unda febril nöbet öyküsü vardır^{73,85}. Genellikle İJE olmakla birlikte çoğu hastada ailede epilepsi öyküsü vardır⁷³.

JME, İJE'lerin karakteristik tüm nöbet özelliklerini (miyokloni, absans, JTKN) gösterebilmekle birlikte esas ve tanı için zorunlu nöbet tipi miyoklonik nöbetlerdir. Miyokloniler özellikle uyanmayı takiben ilk saatlerde ve özellikle hasta yorgunken görülür. Sabah dışında geceleri ara uyanmalarda ya da kısa bir uykuyu takiben, ani uyaran ile uyandırıldıklarında da görülebilir. Miyokloniler sıklıkla üst ekstremitelerde, tek taraflı ya da çift taraflı, tek ya da tekrarlayan, düzensiz, asimetric olabilir. Alt ekstremiteler tutulduğunda, bilinç kaybı olmadan hastaların düşmesine yol açabilir. Seyrek olarak miyoklonik status epileptikus görülebilir. Nöbetler uykusuzluk, yorgunluk, stres, alkol alımı, mental aktivite, praksi, menstruasyon ve çevresel ışık uyaran gibi faktörlerle tetiklenebilir⁸⁵.

JTKN'ler hastaların %90'dan fazlasında görülür. Sıklıkla uyanmayı takiben ya da uykusuzluk sonrası, miyoklonik nöbetleri takiben gelişir, miyoklonik-tonik-klonik nöbet şeklinde görülür⁷³. JME'de JTKN statusu nadiren görülür⁸⁶. Absans nöbetler vakaların 1/3'ünde görülebilir. Kısa süreli (3-8 saniye) ve hafiftir, sıklığı günlükten daha azdır,

farkındalık çok etkilenmez. Bu nedenle farkedilmeyebilir, uzun video EEG kayıtlarında saptanabilir^{73,85}.

EEG’de temel aktivite normaldir. JTKN’i takiben çekilen EEG’de yavaşlama görülebilir. İnteriktal EEG’de 3-5,5 Hz düzensiz, jeneralize diken-çoklu diken-dalga deşarjları görülmesi, klinik uyumlu olsa bile kesin tanı için şarttır. Uyku deprivasyonu deşarjları aktive eder. Deşarjlar uykuda fragmante olabilir, fokal ya da multifokal görünüm alabilir ama belirli bir odağı işaret etmez. Hastaların %20’sinde görülen fokal ve multifokal deşarjlar çoğunlukla frontal bölgelerde görülür ve lokalizasyonları her kayıta deęişir⁷³. Hiperventilasyon ve fotik stimölasyon deşarjları tetikler. Hastaların %30-90’ında FPY görülür¹⁸. İktal EEG’de miyoklonilere eşlik eden jeneralize diken-çoklu diken-dalga deşarjları görülür⁷³.

Ayrırcı tanıda; 3 yaş altında başlayan miyoklonilerde, ‘süt çocukluğu dönemi miyoklonik epilepsileri’ düşünölmelidir. JAE’de miyokloni nadir ve hafiftir. GKMAE’de göz kapağı miyoklonisi çok belirgindir. Progresif miyoklonik epilepsiler (PME) ise progresif seyirli, ilaca dirençli olmaları, EEG’de temel aktivitenin yavaş olması ve İFS’de düşük frekanslara duyarlılık gibi özellikleri ile JME’den ayrılırlar⁷³. Bazı vakalarda JME geç başlangıçlı olabilir; ancak bunu “erişkin başlangıçlı ailesel miyoklonik epilepsiden” (FAME: Familial Adult Myoclonic Epilepsy) ayırt etmek gerekir. FAME ailesel geçiş gösteren (otozomal dominant), değişen şiddette kortikal tremorun eşlik ettiği, sık ya da seyrek JTKN’nin eşlik ettiği, yavaş progresif bir hastalıktır^{85,87}.

Tedavide VPA tercih edilebilir; ancak yan etkiler ve özellikle de teratojenite nedeni ile kullanımı kısıtlıdır. Yaygın kullanılan diğer seçenekler LTG, levetirasetam (LEV) ve topiramattır (TPM). Fenitoin (FHT) ve karbamazepin (CBZ) miyoklonileri kötüleştirebilir ve tercih edilmez⁸⁸.

JME uygun ilaçlar ile tedavi edildiğinde genelde iyi prognozlu bir sendromdur; ancak ilaç kesilmesiyle nüks sıktır. Uzun takipler sonucunda hastaların ancak %17’si ilaç kesimi sonrası nöbetsiz kalabilirler. Bir kısım hastada ilaca uyumsuzluk, yaşam şekline dikkat etmeme, uygunsuz ilaç kullanımı gibi durumlar nedeniyle psödo-direnç varken; 1/6 hastada gerçek ilaç direnci vardır. Kötü prognoz ile ilişkili klinik risk faktörleri; üç nöbet tipinin de bir arada bulunması, psikiyatrik hastalık eşlik etmesi, tiroid hastalıkları gibi sistemik hastalıkların eşlik etmesi, JME’ye fokal epilepsinin eşlik etmesi, tedavide başarısızlıklar olarak sıralanabilir. EEG açısından ise; ilk tanısal EEG’nin başarılı bir tedavi sonrası

normale dönmesi iyi prognostik faktör olarak düşünülmektedir. Bazı serilerde EEG’de fokal bulgu varlığı, GKD ve nöropsikolojik aktivasyona duyarlılık kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir⁸⁹.

2.8.1.3.1. Fotosensitivite ve JME

Wolf ve Goosses fotosensitif epilepsiyi özellikle JME ile yakın ilişkisi olan bir özellik olarak tanımlamışlardır⁶. Appleton ve ark. JME hastaları ile yaptıkları çalışmalarda rutin uygulama ile fotosensitivite oranını yaklaşık %61 olarak bulmuşlar; İFS uygulama süresini 5 dakikaya çıkarttıklarında bu oranın %90'lara kadar çıktığına dikkat çekmişlerdir ve çalışmalar arasındaki oran değişikliklerinin İFS uygulama farklılıklarına bağlı olabileceğini söylemişlerdir⁹⁰. Hastaların yarısından fazlasında refleks özelliklerin eşlik ettiği JME, en fazla refleks özellik gösteren epilepsi sendromu olarak da ön plana çıkmaktadır; fotosensitivite yanısıra, GKD, praksi ile tetiklenme ve dil fonksiyonları ile tetiklenen orofasyal refleks miyokloni de görülmektedir⁹¹. Hastaların yaklaşık %15-20'sinde fotosensitiviteye, GKD eşlik etmektedir⁹². Tekin-Güveli ve ark. JME hastalarında hem fotosensitivite hem göz kapama duyarlılığı gösteren hastaların oranını %14,5 bulmuş ve yakın ilişkili iki özellik olsa da tam olarak örtüşmediklerini bildirmişlerdir⁹³. JME ile yakın ilişkili olduğu düşünülen primer okuma epilepsisinde ise FPY görülme oranı %10'dan azdır⁹⁴. JME hastalarında ilginç olarak görsel aura görülebilmektedir⁹⁵.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada FPY'ı olan ve olmayan JME hastaları incelenmiş ve FPY'ı olan hastalarda deşajların daha çok posterior yerleşimli ve posterior başlangıçlı olduğu görülmüştür⁹⁶.

Genel olarak JME’de fotosensitivitenin kötü prognoz, ilaç direnci ya da terminal remisyonla ilişkili olmadığı düşünülür⁸⁹. Hatta pür fotosensitif hastalarda VPA’ya daha iyi yanıt alınır ancak Guaranha ve ark. yaptıkları çalışmada göz kapama ve fotosensitivitenin klinik olarak nöbet tetiklenmesine yol açtığı durumda kötü prognoz ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir⁹⁷. Bu gibi durumların prognozla ilişkisi uzun takipli fotosensitif olgularda incelenmelidir.

2.8.1.4. Yalnızca Jeneralize Tonik Klonik Nöbet İle İdyopatik Jeneralize Epilepsi

Daha önceden “uyanmayla grand mal nöbet epilepsisi” olarak adlandırılan sendrom artık yalnızca JTKN ile İJE adıyla kullanılmaktadır. Adölesan başlangıçlı epilepsilerin 1/3’ünü oluşturmaktadır. Tipik başlangıç yaşı 10-25 yaş arası (sıklıkla ikinci onyıl) olmakla

birlikte, yaş aralığı 5-40 arasında değişebilir. Vakalar bilişsel açıdan normaldir. Nörolojik muayene ve kranial MRG normaldir. Febril nöbet öyküsü olabilir⁷³.

Tek nöbet tipi JTKN olup genellikle uyanmayı takiben 2 saat içinde görülür; ancak bunun dışında uyanıklık ya da uykuda da görülebilir⁹⁸.

EEG’de temel aktivite normaldir. İktal EEG’de 3-5,5 Hz jeneralize diken-çoklu diken yavaş dalga deşarjları görülür; hastaların yaklaşık yarısında bu deşarjlar sadece uykuda görülebilir. Uyku deprivasyonu deşarjları tetikler, uykuda deşarjlar fragmente ve fokal görünüm alabilir; ama belli bir odağı işaret etmez. FPY görülebilir. İktal EEG, JTKN nedeni ile artefaklı olmakla birlikte tonik fazda jeneralize hızlı ritmik dikenler, klonik fazda diken-yavaş dalga deşarjları görülebilir⁷³.

Febril nöbet ile genetik epilepsi (GEFS+: Generalize Epilepsi Febril Nöbet Plus) öyküde febril nöbet varsa ayırıcı tanıda düşünülebilir; ancak GEFS+’da 6 yaştan sonra hala devam eden bu nedenle “plus” artı olarak adlandırılan febril nöbetler vardır⁹⁹.

JTKN-İJE’de nöbetler seyrek; uyku deprivasyonu, alkol alımı yorgunluk ile tetiklenir. İlaça yanıtı bir sendromdur; ancak remisyon oranı düşüktür, ömür boyu tedavi gerektirir⁷³.

2.8.1.4.1. JTKN ile İJE ve Fotosensitivite

JTKN-İJE’de de diğer İJE sendromları gibi EEG’de fotosensitivite görülebilir¹⁰⁰. Diğer İJE sendromları ile örtüşmesi ve yöntemsel farklılıklardan dolayı bu sendromda FPY insidansı %13 ile %73 arasında değişmektedir^{17,84,101}. Bu sendrom genellikle iyi prognozlidir, yaklaşık %60 VPA yanıtı vardır ve FPY’ın tedaviye yanıtı öngörmede rolü bilinmemektedir¹⁰².

2.8.1.5. Göz Kapağı Miyoklonili Absans Epilepsi

Jeavons Sendromu adı da verilen bu tabloda göz kapağı miyoklonileri tik olarak düşünüldüğünden ve absanslar farkedilmediğinden başlangıç yaşı tam olarak bilinmeyebilir, 6-8 yaş pik yaşıdır. Kadınlarda daha sıktır. Hafif bilişsel etkilenim olabilir ancak genel olarak bilişsel durum normaldir¹⁰³. Vakaların 1/3’ünde ailede epilepsi öyküsü vardır. Bu durum genetik çalışmalara hız kazandırmıştır ve *SYNGAP1*, *KIA02022/NEXMIF*, *RORB* ve *CHD2* gibi bazı aday genler tanımlanmıştır¹⁸

GKMAE’nin tipik özellikleri aşağıda sıralanmıştır¹⁰³

- 1) Kısa absansların eşlik ettiği ya da etmediği, sık göz kapağı miyoklonisi ve EEG'de göz kapama ile ilişkili jeneralize diken-çoklu diken dalga deşarjları görülmesi
- 2) EEG'de jeneralize FPY görülmesi ve klinik olarak sıklıkla görsel olarak uyarılan nöbetlerin varlığı
- 3) Çocukluk çağında başlangıç

Sendrom tanısı için ana nöbet tipi göz kapağı miyoklonileridir. Eşlik eden absanslar varsa kısa (<6 saniye) sürelidir. Göz kapağı miyoklonileri sıklıkla göz kapama ile tetiklenir ve gün içerisinde çok kez tekrarlar. Vakaların bir kısmında self-indüksiyon görülebilir. Vakaların 1/5'inde göz kapağı miyoklonisi statusu bildirilmiştir. JTKN seyrek olmakla birlikte vakaların büyük çoğunluğunda bildirilmiştir, sıklıkla uyku deprivasyonu, alkol alımı, ilaç uyumsuzluğu ve çevresel ışık uyarın ile tetiklenir¹⁰³. Göz kapağı miyoklonisi dışında seyrek miyokloniler bildirilse de¹⁰⁴, Striano ve ark. diğer ekstremitelerde miyokloni görülmesini dışlama kriteri olarak düşünmektedirler¹⁰⁵.

İktal EEG'de kısa absanslar ve göz kapağı miyoklonileriyle birlikte yüksek amplitüdü jeneralize çoklu diken ve çoklu diken-dalga deşarjları ya da >3 Hz ritmik diken-çoklu diken dalga deşarjları görülür. İyi aydınlatılmış bir odada göz kapama (eye closure) deşarjları tetikler. Hiperventilasyon deşarjları arttırabilir, klinik olarak da göz kapağı miyoklonisini ve dalmaları tetikleyebilir¹⁰³.

Ayırıcı tanı açısından fotosensitivite ve göz kapama duyarlılığı diğer absansla giden epilepsiler ve özellikle JME'de de vardır; ancak daha erken başlangıç, çok kısa absanslar ve gözlerde belirgin şekilde yukarı deviasyon GKMAE'yi düşündür¹⁰⁶. Bazı vakalarda ise hem göz kapağı miyoklonileri, hem üst ekstremitte miyoklonileri, fotosensitivite, göz kapama duyarlılığı ve self indüksiyon bir arada olabilir; bu durumda JME-GKMAE kesişen sendromlardan bahsedilebilir¹⁰⁷.

Tedavi açısından bazı hastalar antinöbet tedaviye dirençlidir¹⁰³. Yakın zamanda yapılan, çok merkezli bir çalışmada hastaların 1/3'inin remisyona girmediği saptanmıştır. Erken başlangıç yaşı kötü prognozla ilişkisi en güçlü olan risk faktörü olarak bulunmuştur. Febril nöbet varlığı ve göz kapağı miyoklonisi statusu kötü prognozla ilişkili diğer risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. JTKN varlığı ilaç kesimi sonrası nüks riski ile ilişkili bulunmuştur¹⁰⁸.

2.8.1.5.1. GKMAE (Jeavons Sendromu) ve Fotosensitivite

Covanis serisinde olguların %92'sinin fotosensitif olduğunu bildirmiştir⁵. Sonraki çalışmalarda ise fotosensitivitenin tanı kriteri olarak kabul edilmesi gerektiği görüşü savunulmuştur¹⁰⁹. GKMAE'de fotosensitivitenin bir özelliği, diğer İJE sendromlarından farklı olarak hastaların hem yanıp sönen hem de sabit parlak ışığa karşı duyarlı olmalarıdır¹¹⁰. Kompulsif self indüksiyon görülebilir¹¹¹. EEG'de deşarjlar jeneralize görünümde ancak; göz kapağı miyoklonisinden önce oksipital bölgede fokal deşarjlar görülebilir, bu bulgu sendromun hızlı yayılan fokal oksipital epilepsiyi kapsayabildiğine işaret etmektedir; oksipital korteksin beyinsapı, talamokortikal ve transkortikal yolları içeren jeneralize epilepsi ağını başlattığını göstermektedir¹¹⁰. Daha önce bahsedildiği üzere fotosensitivite absans nöbetleri için kötü prognoz göstergesi olup GKMAE'de remisyon oranları %18-28 arasındadır¹¹².

2.9. Fotosensitivite Tedavisi

2.9.1. Koruyucu Tedavi

Günümüzde gelişen teknoloji ile bir halk sağlığı sorunu haline gelen görsel uyarılmış nöbetleri engellemeye yönelik en önemli adım, koruyucu önlemler almaktır¹⁸. Örneğin pür fotosensitif nöbetler yalnızca uyarandan korunma ile kontrol altına alınabilir; medikal tedavi ihtiyacı oldukça azalır⁷¹. Etrafta çok sayıda hem doğal hem yapay çevresel ışık uyarıcı olup her zaman bunlardan kaçınmak mümkün olmayabilir; ancak alınabilecek birtakım önlemler maruziyeti azaltacaktır; TV ile tetiklenen nöbetler için 100 Hz ya da LCD ekran kullanılmalı; TV izlenen oda kontrastı azaltmak için iyi aydınlatılmış olmalı ve ekrana uzaklık ekran çapının 7 katı kadar olmalıdır. Belirli potansiyel bir uyarana maruz kalınca tek gözü kapatmak etkili olabilir¹¹³. İki gözü birden kapatmak ışık geçişini, etkilenen retinal alanı artırır ve böylece nöbet riski de artar¹. Günümüz teknolojisinde ekrandan yansımayı önleme amaçlı "anti-glare" ekran filtreleri tercih edilebilir¹⁸. Mavi lensler fotosensitiviteye karşı koruyucudur¹¹⁴. Kobalt mavimsi renkler kırmızı ışığı da filtrelediğinden daha koruyucu olabilir^{114,115}. Kros-polarize lensler de fayda sağlayabilir¹¹⁶. Bazı video oyunları ve TV ile tetiklenen nöbetleri olan hastalar herhangi bir kasılma, görsel semptom, göz kararması vb hissettiklerinde hemen aktiviteyi bırakmalı, günde bir saatten daha uzun süreli video oyunu oynamamalıdır⁴. Fotosensitif olanlar uykusuz iken özellikle video oyunu oynamaktan kaçınmalıdır¹¹⁷. Nöbet eşliğini düşüren aşırı alkol alımı, uykusuzluk, stres gibi durumlardan uzak durulmalıdır¹¹⁸.

2.9.2. Medikal Tedavi

Fotosensitif epilepside, nöbet tipi, altta yatan sendrom tedaviyi yönlendirmekle birlikte ilk seçenek valproik asittir^{1,118}. Medikal tedaviye yanıt FPY'nın baskılanıp baskılanmadığını takip ederek yapılabilir⁴. Harding ve ark. çalışmalarında hastaların %78'den fazlasının ya FPY'ta düzelme ya da klinik olarak düzelme gösterdiklerini saptamış ve doz arttıkça daha iyi yanıt aldıklarını görmüşlerdir¹¹⁹. Başka bir çalışmada fotosensitif JTKN nöbeti olan hastalarda, uzun dönem VPA kullanımı ile hem FPY baskılandığı hem de nöbet kontrolü sağlandığı görülmüştür¹²⁰. Panayiotopoulos, fotosensitif epilepsili hastalarda, VPA'nın %80 tüm nöbet tiplerine etkili olduğunu belirtmiştir¹²¹. Ancak VPA'nın yan etkileri, özellikle teratojenite doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımını kısıtlamaktadır¹²². LEV fotosensitif epilepside etkili bulunmuştur¹¹³. LEV 1000 mg tek dozun FPY'ı baskıladığı gösterilmiştir¹²³. LTG'nin de tek doz akut uygulamada FPY üzerine etkisi gösterilmiştir¹²⁴. Vigabatrin ve doz bağımlı olarak karizbatam da fotosensitif epilepsi de etkisi bulunan ama klinikte sık kullanılmayan ilaçlardır¹¹³. Yeni bir sinaptik vezikül glikoprotein 2A ligandı olan brivarasetamın FPY'ı baskıladığı ya da azalttığı gösterilmiştir^{125,126}. ESM'nin de FPY'ı baskıladığı gösterilmiştir¹²⁷. ESM, CLB ve TPM ikinci tercih ilaçlar olarak kullanılabilir⁷.

Fotosensitif epilepsilerde fenitoinden kaçınılmalıdır; fenitoin nöbetlerde artışa yol açabilir^{4,118}. Karbamazepinin olgu düzeyinde fotosensitivitede işe yaradığı söylene de etkili bir seçenek değildir^{123,127}.

2.9.3. Transkranyal Direkt Akım Stimülasyonu (TDAS)

2.9.3.1. Tanımı

Transkranyal direkt akım stimülasyonu, santral sinir sistemi eksitabilitesini modüle etme amaçlı kullanılan noninvaziv bir stimülasyon tekniğidir¹⁰.

2.9.3.2. Genel olarak ve epilepsi üzerine etki mekanizması

TDAS'ın ana etki mekanizması nöronal membran potansiyellerini depolarizasyon veya repolarizasyon yönünde etkileyip, eşik altı modülasyonu sağlayarak, hedef nöronlarda eksitabiliteyi değiştirmektir¹²⁸. Diğer bir non-invaziv nöromodülasyon tekniği olan TMS'den farklı olarak TDAS direkt olarak aksiyon potansiyeli oluşumunu tetiklemez, uyarılma eşiği üzerinden oluşturduğu değişikliklerle etkisini gösterir^{129,130} Ancak etkinin

büyüklüğü ve yönü, hedef nöronal yapının stimülasyon öncesi bazal nörofizyolojik durumu ile ilişkilidir¹³¹.

TDAS'ın etkileri polariteye bağlı olmakla birlikte anodal uyarım genel olarak depolarizasyonu kolaylaştırıp uyarılabilirliği artırırken; katodal uyarım hiperpolarizasyon yönünde bir kayma sağlayarak uyarılabilirliği azaltır. Bu durumu destekler nitelikte TMS çalışmalarında anodal TDAS ile motor korteks stimüle edildiğinde MEP genliğinde artma, katodal TDAS ile stimüle edildiğinde MEP genliğinde azalma görülmüştür¹²⁹. Anodal TDAS sonrası uzun dönem etkiler yüksek frekanslı repetitif TMS'de olduğu gibi artmış fasilitasyona sebep olurken, katodal TDAS sonrası uzun dönem etkiler düşük frekanslı repetitif TMS'ye benzer şekilde inhibisyon artışına yol açar¹³². Çalışmalar daha çok motor korteks üzerinde olsa da primer görsel kortekste de VEP çalışmaları TDAS'ın polariteye bağlı olarak, P70 genliklerini etkilediğini göstermiştir, ancak katodal stimülasyon P100 genliğini etkilerken, anodal stimülasyon P100 genliğinde değişiklik yapmamıştır. Bu durum katodal stimülasyonun primer görsel kortekste daha etkilili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. TDAS'ın primer görsel korteks uyarımı ile fosfen ve renk algısını geçici olarak modüle edebildiği görülmüştür¹³³. Primer somatomotor korteks üzerindeyse anodal TDAS SEP yanıtlarında değişikliğe neden olmuştur¹³⁴.

Birkaç dakikalık bir stimülasyon uygulanması bir saat veya daha uzun süren eksitabilite değişikliklerine yol açar^{130,135}. Daha uzun süreli ya da ardışık uygulamalar yoluyla yeterli miktarda bir akımla beyin dokusu uyarıldığında, meydana gelen eksitabilite değişiklikleri stimülasyon süresinden daha uzun sürer (Long-term potentiation: LTP, Long-term depression: LTD)¹³². Uygulanan akım yoğunluğu, süresi, indüklenen elektrik alanı, akson ve dendritlerin oryantasyonu gibi faktörler TDAS etkilerinin uzaması yönünde önemli parametrelerdir¹³⁶. TDAS'ın akut etkisi daha çok iyon kanallarına bağlıyken, daha uzun süreli etkiler sinaptik modifikasyon tarafından yönlendirilmektedir¹³⁶. Uzun süreli etkiler protein sentezine bağlı olup, hücre içi cAMP ve kalsiyum seviyelerinin modifikasyonu üzerinden gerçekleşir¹³⁷. Anodal stimülasyon hücre içi kalsiyum seviyesini artırır. Uzun dönem etkiler NMDA reseptör aracılıdır¹³⁸. TDAS tüm akson boyunca istirahat membran potansiyeli modülasyonunu sağlar, bu da sinaptik olmayan etkilere yol açabilir ve bu sinaptik olmayan etkilerin uzun süreli etkilerin ortaya çıkmasında rol aldığı düşünülmektedir¹³⁹. TDAS'ın akut etkilerinin araştırıldığı bir hayvan çalışmasında akson terminalinin,

elektriksel uyarıma somadan 2-3 kat daha fazla duyarlı olduğu saptanmış ancak bu durumun polariteye bağlı olarak değişebileceği bildirilmiştir¹⁴⁰.

Katodal TDAS'ın antinöbet etkisi daha çok çalışılmakla birlikte aslında tam olarak etki mekanizması bilinmemektedir. Katodal TDAS uygulandığı kortikal alanda, nöronal hücrelerin istirahat membran potansiyelini arttıran zayıf bir akım oluşturduğundan o bölgede ateşlenme potansiyelini azaltır ve böylece epileptik özellik kazanmış nöronların hipereksitabilitesini inhibe eder. Katodal TDAS'ın uzun süreli etkilerinin sinaptik düzeyde N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörleri aracılı olduğu düşünülmektedir^{130,141}. Ayrıca nöronal ağlar hafif şiddetli TDAS uyarımlarına tek nöron uyarımından daha duyarlıdır¹⁴².

TDAS'a bağlı nöroplastik değişikliklerin, kortiko-kortikal ve kortiko-subkortikal fonksiyonel bağlantılardaki değişikliklerle korele olduğu, fMRG, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve EEG çalışmalarında gösterilmiştir. PET çalışmalarından birinde TDAS'a bağlı değişikliklerin elektrodun hemen altındaki alandan daha uzak bölgelerde ortaya çıkması, bölgesel nöronal aktivitede değişiklik yanında, TDAS'ın fonksiyonel bağlantılar üzerine etkisine bağlı olduğu, özellikle bellek fonksiyonu ve öğrenme süreçlerinde rolü ile ilişkisi dikkati çekmiştir^{143,144}. Nöronal fonksiyonlar üzerinde önemli rol oynayan osilatuar aktivitelerin TDAS ile modüle edilmesi ile spesifik kortikal bağlantılar polariteye bağımlı olarak etkilenebilir¹⁴⁵.

TDAS'a bağlı nöroplastisitenin hücresel mekanizmalarını araştırmak üzere yapılan farmakolojik çalışmalarda TDAS ile sodyum kanal blokörü karbamazepin ve N-metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonisti deksstrometorfan (DMO) kombine edilmiştir. Motor korteks üzerine 5 dakika süreyle, 1 mA, 35 cm² akım uygulanmış ve motor korteks üzerinde meydana gelen eksitabilite değişikliklerinin 10 dakikadan az sürdüğü görülmüştür. DMO ile hem anodal hem katodal etkilerin baskılandığını, karbamazepinin ise sadece anodal etkileri bloke ettiği saptanmıştır. Sonuç olarak TDAS'ın kortikal eksitabiliteye ait sonraki etkilerinin ortaya çıkmasında glutamaterjik mekanizmalar ile membran potansiyeli değişikliklerinin birlikte rol aldığı belirtilmiştir¹⁴⁶. GABA-A reseptör agonisti lorazepam ile yapılan başka bir çalışmada, lorazepamın anodal TDAS etkisini daha geç olarak güçlendirilmiş ve daha uzun etkili hale getirdiği saptanmıştır¹⁴⁷.

Nörotransmitter yoğunluğunu ölçen çalışmalara göre; eksitasyon etkisi olan anodal TDAS kortikal GABA yoğunluğunu azaltmakta; inhibitör etkili katodal TDAS ise glutamaterjik aktiviteyi azaltmaktadır. Anodal TDAS'ı takiben gelişen kortikal GABA

azalmasının, GABA sentezi yolağında görevli enzim olan glutamik asit dekarboksilaz -67 (GAD-67) seviyesinin azalması ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Katodal stimülasyonu takiben gelişen glutamat azalmasının da eksituar nöronlarda geçişin azalması sonucu glutaminden glutamat sentezinin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir¹⁴⁸.

Kamida ve ark. TDAS'ın, pilokarpin ile tetiklenmiş status epileptikus oluşturdukları sıçanların hipokampuslarında nöron kaybını azalttığını ve nöroprotektif etkisi olduğunu bildirmişlerdir¹⁴⁹.

TDAS'ın nöronal etkilerinin dışında, nöronal olmayan, endotel hücreleri, lenfositler ve glial hücreler gibi elektriksel alana duyarlı yapılarda da etkisi olup nöromodülasyona katkısı vardır¹⁵⁰. Glial hücreler ise glutamatın ekstrasellüler sıvıdan transportu veya ekstrasellüler sıvıda belli bir konsantrasyonda bulunması ya da diğer eksitator iyonların ve nörotransmitterlerin konsantrasyonlarının düzenlenmesini sağlayarak epileptogenezde rol alır¹⁵¹.

Nöronal olmayan bu yapılara ilişkin etkiler çok araştırılmamakla birlikte, inflamasyonun eşlik ettiği Alzheimer hastalığı, multiple skleroz gibi hastalıklarda TDAS'ın antiinflamatuvar terapötik etkisinin bu yapılar üzerinden gerçekleşmesi olasıdır¹⁵².

Özet olarak TDAS'ın tam olarak etki mekanizması bilinmemekle birlikte nöronal yapılarda hiperpolarizasyon ve depolarizasyon yönünde etkiler ve sinaptik aktivitede bir takım değişiklikler yoluyla potansiyel bir nöromodülatör araçtır¹⁵³ ve henüz fotosensitif epilepsilerde çalışılmamıştır.

2.9.3.3. Transkranyal Direkt Akım Uygulama Tekniği

2.9.3.3.1. Elektrodlar, Lokalizasyon ve Dikkat Edilecek Noktalar

TDAS uygulaması; pille çalışan TDAS cihazına bağlı, saçlı deriye yerleştirilen, iki (katod ve anod) ya da daha fazla elektrod ile oldukça düşük şiddette, 1-2 mA'lık elektriksel uyarı verilerek yapılır. Elektrotlar arası voltaj farkı zayıf bir elektriksel akım oluşturarak kortikal nöronlarda membran potansiyeli modülasyonuna yol açar^{10,132}.

Uygulamada kullanılan elektrod sistemi; metal ya da iletken kauçuk elektrodlar, elektrod süngerleri, iletkenliği arttırmak için kullanılan salin ya da kremlerden oluşmaktadır¹⁰. Standart elektrod süngerleri 5x7x0,5 (cm) ebatlarında, kauçuk elektrodlar 2x3x0,1 (cm) ebatlarında olup farklı çalışmalarda farklı boyutlarda kullanılmaktadır; elektrod ebatları, saçlı derinin mikroyapısı gibi özellikler akım yoğunluğunu

etkilemektedir¹⁵⁴. Kauçuk ya da metal elektrodlar saçlı deri ile direkt temas etmemelidir; arada salin ya da başka bir iletken çözeltili ile bariyer oluşturulmalıdır¹⁵⁵. Süngerler salin ile fazla miktarda ıslatıldığında, salin kafa derisinde daha geniş bir alana yayılır ve hedeflenen uyarım alanından daha geniş bir alan uyarılır; bu o denek için ya da denekler arasında tekrarlanabilir bir uyarım değildir. Salin miktarını optimal şekilde ayarlamak için enjektör kullanmak uygun olabilir¹⁰.

TDAS uygulaması ile ilgili kritik bir nokta da elektrodların kafada nasıl yerleştirildiğidir^{156,157}. Hatta TDAS uygulaması sırasında elektrodta bir miktar kayma olması bile beyne iletilen stimülasyon yoğunluğunda önemli ölçüde değişikliğe neden olur¹⁵⁶.

Kafa boyutu ve şekli kişiden kişiye değiştiği için elektrodlar kafatasında Uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilir¹⁵⁸. Bunun dışında MRG rehberliğinde olduğu gibi nöronavigasyon ile MEP yanıtlarından faydalanılmasında olduğu gibi fizyoloji temelli lokalizasyon belirleme gibi farklı metodlar kullanılabilir¹⁰.

Elektrodlar belirlenen lokalizasyona elastik bir bandaj yardımıyla yerleştirilir; elastik bandajın fazla sıkı ya da gevşek olması beyne iletilen stimülasyon yoğunluğunu etkiler¹⁵⁶.

2.9.3.3.2. Stimülasyon Protokolü

Çalışmaların amacı, beklenen sonuçlar ve sonuçları monitorize etmede kullanılacak yöntemlere göre (TMS, motor uyarılmış potansiyeller (MEP), EEG, fMRG) farklı stimülasyon parametreleri kullanılmaktadır¹⁰. Örneğin sadece uyarım sırasında meydana gelen, akut eksitabilite değişikliğini MEP ile kaydetmek için 4 sn, 1 mA akım şiddeti ve 3,5 cm²'lik bir elektrod yüzey alanı ile uygulama yapmak yeterli olabilir¹²⁹. Uygulama sonrası 10 dakikaya kadar süren kısa etkileri görmek için 5-7 dakika süreli stimülasyon gerekir; motor kortekste katodal uyarım için 9 dakika, anodal uyarım için 13 dakika stimülasyon yaklaşık bir saat süren etki ile sonuçlanır^{129,130,159}. Her ne kadar stimülasyon süresi ve şiddetini arttırmak belli durumlar için etkinliği arttırsa da¹⁶⁰ bu her zaman geçerli değildir. Bazen etkinin yönünü değiştirebilir; örneğin motor kortekste akım şiddetini 1 mA'den 2 mA'e çıkarmak inhibisyon yapması beklenen katodal TDAS'ın etkisini eksitasyona çevirebilir¹⁶¹. Ayrıca uyarılan elektrik alanı, akım yoğunluğu arttıkça derin beyin yapılarına yayılır ve nöronal ağlarda beklenmedik değişikliklere yol açabilir¹⁶².

Erken dönem uzun etkiler (e-LTP: early Long Term Potentiation; 3 saate kadar süren uzun etkiler) için tek seans stimülasyon yeterliyken; geç uzun dönem etkiyi (l-LTP: late Long Term Potentiation, 3 saatten daha uzun süren etkiler) arttırmak için periyodik stimülasyon uygulaması ve uygulamalar arası sürenin 30 dakikadan daha az olması önerilmektedir¹⁶³.

2.9.3.3. Körleme Yöntemi ve Sham

TDAS çalışmalarında genel yaklaşım deneklerin uygulamaya kör olması ve sham protokolü uygulanmasıdır. Sham protokolünde deneklere stimülasyonun ilk saniyelerinde artan ve azalan (ramp up-ramp down) şekilde, belirlenen şiddette ve aktif uyarım ile aynı elektrod pozisyonunda çok kısa süreli uyarı verilir, denek başlangıçtaki uyuşma veya kaşıntıyı hisseder. Ancak uyarı süresi etki oluşturmayacak kadar kısadır. 1 mA şiddeti, 2,5 cm² elektrod alanı güvenilir bir şekilde kullanılabilir^{164,165}. Çift kör çalışmalar için de cihaza aktif ve sham için sayılardan oluşan kodlar girilerek uygulama yapılabilir. Böylece uygulayıcı hangi stimülasyonu yaptığını bilmez ancak aktif uyarıdan sonra elektrod bölgesinde kızarıklık olduğunu görmek uygulayıcının körlüğünü bozabilir. Bu sorun elektrod alanının hızlıca kapatılması ile çözülebilir. Ayrıca klinik değerlendirmenin bağımsız bir uzman tarafından yapılması daha uygundur¹⁶⁶.

2.9.3.4. Güvenilirlik, Yan Etki

Nitsche ve ark. sağlıklı gönüllü ve hastaların dahil edildiği, 100'den fazla TDAS çalışmasını gözden geçirmişler ve hiçbirinde ciddi yan etki bildirimini görmemişlerdir¹³⁷. Elektrod altında hafif bir kaşınma hissi, baş ağrısı, yorgunluk, kusma vakalarının çok az bir kısmında bildirilen minör yan etkilerdir¹⁶⁷. Uygulamaya bağlı cilt lezyonları nadir bildirilen geçici yan etkiler olmakla birlikte, TDAS uygulama süresi, sıklığı ve yoğunluğu ile ilişkilidir¹⁶⁸.

2.9.3.5. Kullanım Alanları

Yaklaşık 20 yıl önce insanlar üzerinde kullanılmaya başlanan TDAS son zamanlarda birçok hastalıkta tedavi amaçlı araştırmalarda kullanılmaktadır^{10,169}. Çoğunlukla bilişsel işlevlere yönelik araştırmalar, psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda (Parkinson, demans, epilepsi, inme, migren, kronik ağrı) kullanılmaktadır¹⁵².

2.9.3.6. Transkranyal Direkt Akım Stimülasyonu ve Epilepsi

Son 20 yıldır epilepsi hastalarında da TDAS çalışmaları yapılmış, TDAS'ın nöbet sıklığı ve EEG'de epileptiform deşarjlar üzerine etkisi araştırılmıştır. Epilepsi tedavisi için 1/3 oranında ANİ'ler yetersiz kalmakta, yan etki nedeniyle ya da bazı ilaçların teratojen etkisi nedeniyle kullanımı kısıtlanmakta bazen de cerrahi ve diğer seçeneklere ulaşım ile ilgili sorunlar yaşanmaktadır. Cerrahi tedavi maliyete ilişkin sorunların yanında ancak bazı seçilmiş vakalarda yapılabilmektedir. Ayrıca cerrahi tedavi her zaman tam nöbet kontrolü ile sonuçlanmayabilir. Bu bağlamda ek tedavi için TDAS çalışmalarından elde edilecek veriler daha da önem kazanmaktadır^{122,132}.

TDAS ucuz, cihazı taşınabilir, güvenilir, nöbet tetiklemesi gibi yan etkiler TMS'ye göre daha az olup daha avantajlı bir noninvaziv nöromodülasyon yöntemidir¹³².

Absans epilepsisinin genetik hayvan modelinde TDAS'ın düşük frekanslı stimülasyon ile ortalama jeneralize diken dalga süresini azalttığı gösterilmiştir¹⁷⁰. Kortikal nöronlarda TDAS aracılı eksitabilite değişikliği oluşturmanın epileptiform deşarjlarda değişikliğe yol açtığı düşünülmektedir¹³⁶.

Fregni ve ark. kortikal gelişimsel anomalisi olan 19 dirençli epilepsi hastası ile yaptıkları ilk kontrollü çalışmada, 10 hastaya tek seans 1 mA, 20 dakika süreli katodal aktif TDAS, 9 hastaya sham uygulamışlardır. Uygulama öncesi, uygulamayı takiben, 15. gün ve 30. günde klinik değerlendirme ve EEG incelemelerini yapmışlar, sonuçta aktif uygulama yapılan grupta nöbet sıklığı ve epileptiform deşarj sıklığında anlamlı azalma varken sham grubunda değişiklik olmadığını görmüşlerdir¹⁷¹. Tektürk ve ark. hipokampal sklerozlu temporal lob epilepsi hastalarında yaptıkları sham kontrollü çalışmalarında katodal stimülasyon ile aylık nöbet sıklığında anlamlı azalma kaydetmişlerdir¹⁷². Rasmussen ensefaliti olan başka bir hasta grubu ile yaptıkları çalışmada da benzer şekilde katodal TDAS'ın nöbet sıklığını azalttığını, anodal TDAS'ın etkisiz olduğunu bildirmişlerdir¹⁷³.

Auvichayapat ve ark. fokal epilepsili çocuklarda 1 mA ile 20 dakika süreli tek seans, aktif elektrod epileptiform deşajların en yoğun olduğu bölgeye yerleştirerek katodal TDAS uygulamışlar ve 48 saate kadar epileptiform deşajların %54,7 oranında baskılandığını kaydetmişlerdir¹⁴¹. Başka bir çalışmada tek bir seansın etkisinin 1-48 saat arasında sürdüğü, EEG'de epileptiform deşarj süresi üzerine olan etkinin süre uzadıkça arttığı gösterilmiştir¹³⁶. Yine çok yakın zamanda yapılan ve TDAS sonrası akut dönem etkilerin değerlendirildiği başka bir çalışmaya farklı fokal epilepsileri olan 15 erişkin hasta dahil edilip; stimülasyon

noktası bireysel olarak belirlenmiş; 2 mA şiddetinde, 20 dakika ara ile 9 dakikalık 2 seans uygulama yapılmıştır. Sonuçta interiktal deşarj sayısında %68'e kadar azalma ve nöbet sıklığında azalma görülmüştür. Epileptiform deşarj sıklığında maksimum azalma uygulama sonrası 3. ve 21. saatler arasında izlenmiştir¹⁷⁴. Epileptiform deşarj sıklığında azalma bildirilen çalışmaların aksine katodal TDAS'ın epileptiform deşarjlar üzerine etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da vardır¹⁷⁵.

Sağlıklılarda yapılan nörofizyolojik çalışmalarda ise katodal stimülasyonun her zaman inhibitör olmadığı görülmüştür. Batsikadze ve ark. 1 mA uyarımın inhibitör etkiye sahipken 2 mA uygulandığında eksitator etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir^{132,161}. Anodal uyarımın da eksitator etkiye sahip olduğu düşünülmektedir ancak Liu ve ark. 33 temporal lob epilepsili hastada (21 aktif, 12 sham) yaptıkları çalışmada dorsolateral prefrontal korteks (F3) üzerinden 5 ardışık gün, 2 mA, 20 dakika süreli anodal uyarım yapmışlar ve herhangi bir nöbet artışı ya da interiktal deşarj artışı saptamamışlardır¹⁷⁶.

TDAS'ın nöbet sıklığı ve epileptiform deşarjlar üzerine etkisini inceleyen klinik çalışma ve vaka bildirimlerinin neredeyse tamamı fokal/lezyonel epilepsili hastalarda ve çoğunlukla katodal TDAS ile yapılmıştır. Uygulamalar arasında akım şiddetleri, uygulama süresi, uygulama sıklığı (tek seans, ardışık-günaşırı, 3-5-7 seans vb.), elektrod montajı (motor korteks, lezyon bölgesi, EEG'de epileptiform deşarjın en yoğun olduğu bölge vb.) farklılık göstermekle birlikte, elde edilen sonuçlar da farklılık göstermektedir¹⁷⁷. Son gelişmeler kişiye özgü elektrod montajı için modelleme çalışmaları yönünde ilerlemektedir¹⁷⁸.

Sonuç olarak TDAS epilepsi hastaları için efektif olabilecek güvenli bir tedavi modalitesi olabilir. Ancak çalışmalar örneklem ve metodoloji olarak çok heterojen olduğundan ve sonuçlar tutarlı olmadığından daha çok sayıda kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır¹³².

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi polikliniğinden takipli tüm epilepsi hastalarının bilgileri retrospektif olarak tarandı ve FPY saptanmış olan, en az on yıldır takipli, ILAE 2017 kriterlerine göre İJE tanısı alan hastalar retrospektif olarak çalışmaya alındı⁷³.

Ayrıca son EEG'sinde FPY izlenen, 10-50 yaş arası hastalar prospektif olarak planlanan TDAS uygulaması çalışmasına davet edildi.

Hastaların dahil edilme ve dahil edilmeme kriterleri **Tablo 3-1** ve **Tablo 3-2**'de verilmiştir.

Tablo 3-1: Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri (Retrospektif kısım)

<ul style="list-style-type: none"> • 10-70 yaş aralığında olma • ILAE 2017 kriterlerine göre idyopatik jeneralize epilepsi tanısı almış olma ya da göz kapağı miyoklonili absans epilepsi (GKMAE) tanısı alma • En az bir EEG'sinde fotoparoksizmal yanıt saptanması • En az 10 yıldır İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Polikliniğinden takipli olma • Kraniyal görüntüleme ve nörolojik muayenenin normal olması
--

Tablo 3-2: Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri (Retrospektif kısım)

<ul style="list-style-type: none"> • İdyopatik jeneralize epilepsiler dışında fotosensitivite gösteren diğer fokal veya jeneralize epilepsi tanısı olma • Sadece klinik fotosensitivite gösterme, EEG'sinde FPY saptanmamış olma • 10 yıldan daha az süreli takibi olma • Dosya verilerinin ve incelemelerin eksik ve yetersiz olması

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar için demografik, klinik, EEG ve prognoz özelliklerini içeren hasta takip formu oluşturuldu (Ek-1).

3.2. Klinik ve Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Hastaların her birine ait klinik ve demografik özellikler aşağıdaki başlıklar altında kaydedildi.

- Demografik özellikler: cinsiyet, ilk ve son başvuru sırasında yaşı
- Özgeçmiş (doğum öyküsü, motor-mental gelişimi, febril nöbet (FN) varlığı akraba evliliği öyküsü, ek hastalıklar, eşlik eden psikiyatrik komorbidite)
- Soygeçmiş özellikleri (ailede epilepsi varlığı, ailede fotosensitivite varlığı)
- Epilepsi özellikleri: takip süresi, nöbet başlangıç yaşı, ilk FPY saptanan EEG çekimi sırasında yaşı, nöbet tipleri (miyokloni, absans, JTKN ve diğerleri), epilepsi sendromu tipi, geçmiş status epileptikus öyküsü, nöbet tetikleyicileri, klinik fotosensitivite varlığı, kullandığı ANİ'ler, uygunsuz ANİ (FHT, CBZ ve OXC miyoklonileri kötüleştirinceğinden uygunsuz ilaç olarak tanımlandı)⁸⁸ kullanım öyküsü, ilaç yan etkileri, son tedavisi, remisyon ve nüks varlığı
- Nörolojik muayene bulguları ve mental durumu
- Kranyal görüntüleme (MRG veya yoksa beyin tomografisi (BT)) incelemeleri

3.3. Olguların Sendromik Olarak Sınıflandırılması

İJE tanısı almış olan hastaların nöbet başlangıç yaşlarına ve nöbet tiplerine göre sendrom alt sınıflaması yapıldı. Dört ana sendrom (ÇÇAE, JAE, JME ve yalnızca JTKN ile İJE) ve GKMAE grubu olarak adlandırılıp çalışmaya dahil edildi. Net sendrom tanısına varılamayanlar ise 'İJE-diğer' olarak kabul edildi.

Klinik bulguları 4-10 yaş arasında başlangıç gösteren ve tipik absans nöbetleri ile seyreden olgular ÇÇAE, klinik bulgular 9-13 yaş arası başlayan olgular JAE olarak değerlendirildi, iki sendrom arasında 8-12 yaşındaki olgular için başlangıç yaşı kuşkulu kalanlar için yaş dışında diğer ayırıcı tanı özellikleri dikkate alınarak sınıflandırma yapıldı. Ayrıca 18 yaş ve sonrasında absans nöbetleri başlayanlar geç başlangıçlı absans epilepsi (GBAE) olarak değerlendirildi. Klinik başlangıç 10-24 yaş arasında olan, baskın nöbet tipi olarak ön planda uyanmayı takiben miyoklonilerle seyreden (JTKN ve bazen tipik absans nöbetlerinin de eşlik edebildiği, EEG'de normal zemin aktivitesi ve 3-6 Hz çoklu diken ve yavaş dalga boşalmaları olan) olgular JME olarak sınıflandırıldı. Tanımlayıcı nöbet tipi olarak yalnızca JTKN olan, tipik absans ve miyoklonik nöbetlerin eşlik etmediği ve

EEG’inde jeneralize diken dalga deşarjları olan hastalar yalnızca JTKN-İJE alt grubu olarak kabul edildi.

Dosya bilgilerinden az iki kez bağımsız bir nöbet tipi olarak göz kapağı miyoklonisi (GKM) nöbetleri tarif eden ve EEG incelemelerinde fotosensitivitenin yanısıra İFS’den bağımsız, rutin EEG’de GKD olanlar kesin GKMAE sendromu olarak tanımlandı.

3.4. Olguların EEG Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Hasta dosyalarından ve EEG arşivinden tarama yöntemi ile hastaların tüm EEG incelemelerine ulaşılmaya çalışıldı, kağıda basılmış ya da elektronik ortamda saklanmış tüm EEG kayıtları dokümanite edilip incelendi. EEG trasesi dokümanite edilemediyse ya da ayrıntılı EEG raporuna ulaşamadıysa, dosyada kayıtlı yetersiz EEG verileri dikkate alınmadı. Toplam EEG sayısı, FPY saptanan EEG sayısı, ilk ve son EEG tarihleri, ilk FPY saptanan EEG tarihi ve o sırada hasta yaşı, son FPY saptanan EEG tarihi ve o sırada hasta yaşı, EEG bulguları (temel aktivite, jeneralize ve fokal epileptik deşarjlar, asimetri varlığı, “spiky” dikensi alfa ritmi, hızlı ritim, rutinde ve İFS’de GKD varlığı, hiperventilasyon ve varsa uykunun deşarjlara etkisi), FPY’ya eşlik eden klinik bulgu, FPY’nin sınıflaması ve frekans aralıkları, saptanan FPY persistans süresi, video-EEG monitorizasyonun varlığı ve bulguları yönünden ayrıntılı olarak değerlendirildi. FPY sınıflaması için Beniczky tarafından önerilen basitleştirilmiş sınıflama kullanıldı³¹ (Tablo 3-3).

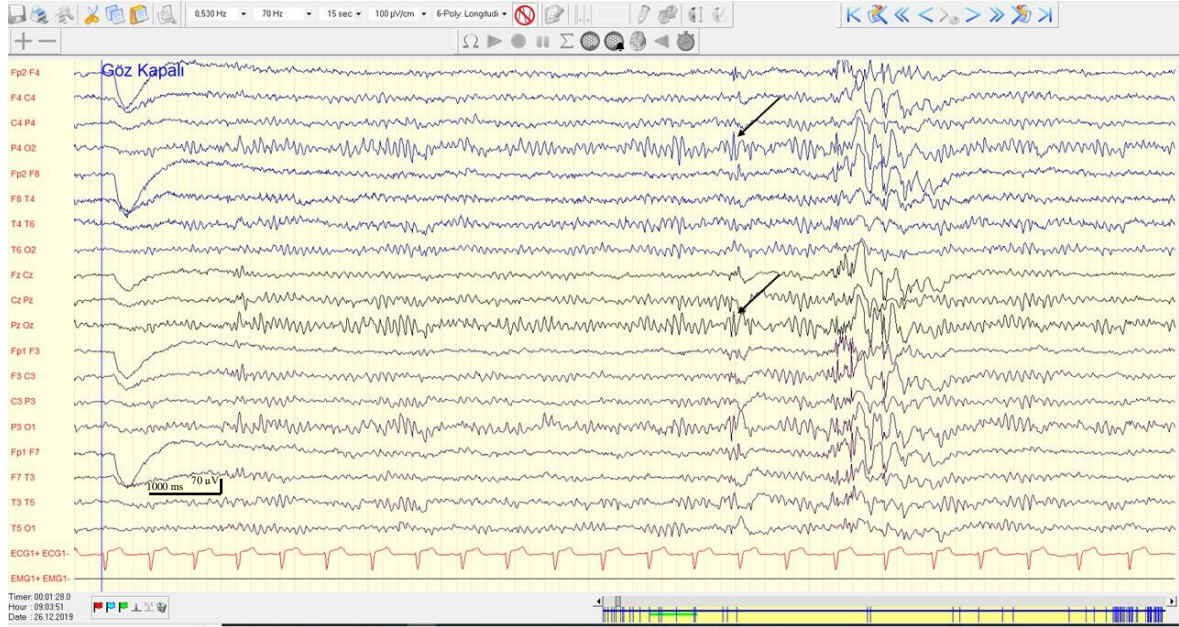
Tablo 3-3: Beniczky tarafından önerilen basitleştirilmiş FPY sınıflaması

- FPY yok
- Posterior FPY (sadece İFS sırasında)
- Jeneralize FPY (sadece İFS sırasında)
- Spontan epileptiform aktivitenin İFS sırasında artması (Artış epileptiform deşarjların (ED) provoke edilmemiş rutin kayıtlardaki ED’den iki kat daha fazla veya süre olarak iki kat daha uzun olması olarak tanımlandı.)

FPY için frekans aralıkları ayrıntılı olarak alt ve üst sınırlar olarak kaydedildi.

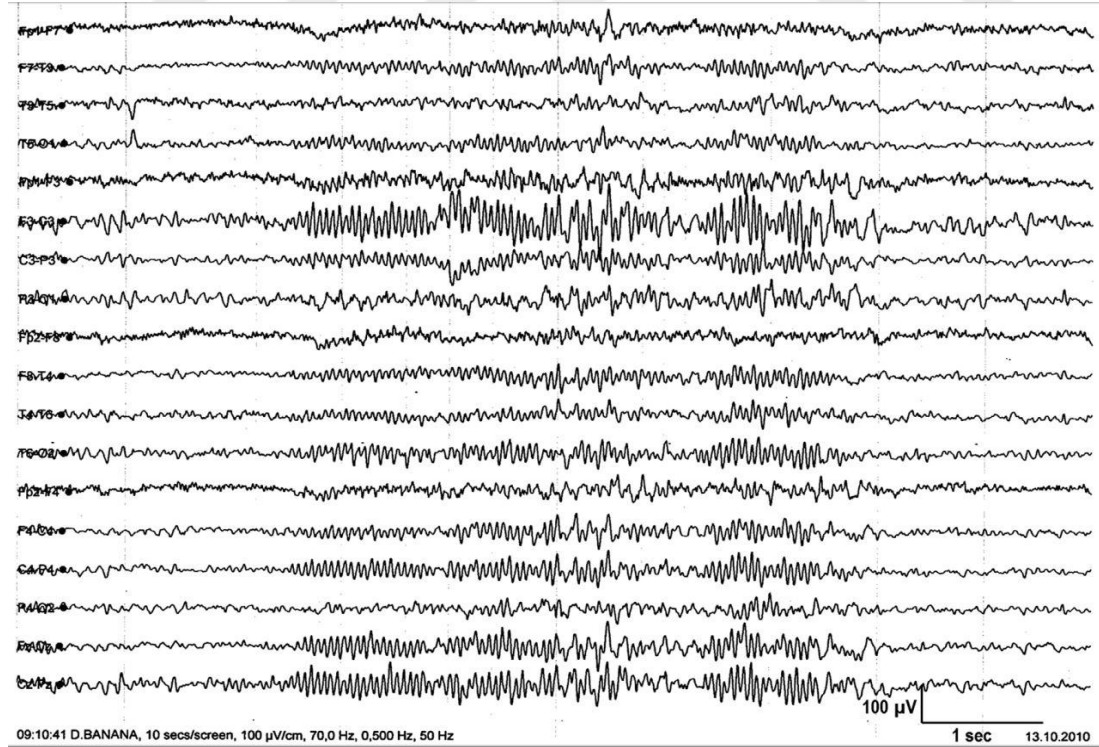
Dikensi alfa; posterior ritimin bir varyantı olan “spiky” dikensi görünümlü alfa dalgaları bir tarafı yuvarlak, bir tarafı dikenimsi olup mü ve benzer ritimlerde görüldüğü gibi ark benzeri bir paterne sahip aktivite olarak kabul edildi¹⁷⁹ (Şekil 3.1).

Jeneralize paroksismal hızlı aktivite (JPHA) ise bir saniyeden daha uzun süreli frontallerde belirgin beta frekansında jeneralize ritmik epileptiform aktivite olarak tanımlandı¹⁸⁰ (Şekil 3.2).



Şekil 3-1: Spiky alfa

Bir tarafı yuvarlak bir tarafı dikenimsi alfa ve sonrasında jeneralize diken-dalga aktivitesi



Şekil 3-2: Jeneralize paroksismal hızlı aktivite

JAE tanıli bir hastada jeneralize paroksismal hızlı aktivite¹⁸¹

3.5. Olguların Prognoz Açısından Gruplara Ayrılması

Olgular nöbet prognozu açısından erken remisyon, geç remisyon, remisyon ve nökslerle giden seyir, kötüleşen seyir ve remisyonun hiç olmadığı grup olarak yeni literatürde önerilen şekilde ayrıldı¹⁸².

- Erken remisyon; tanıdan sonraki iki yıl içinde başlayan ve takip süresi boyunca devam eden bir yılın üzerinde nöbetsizlik;
- Geç remisyon; tanıdan iki veya daha fazla yıl sonra başlayan ve tüm takip boyunca devam eden bir yıl üzerinde nöbetsizlik;
- Remisyon ve nökslerle giden seyir; arada nökslerle iki defa ya da daha fazla bir yıl ve üzeri nöbetsizlik periyodu olan grup,
- Kötüleşen seyir; bir ve üzeri yıl nöbetsizliği remisyonun takip etmediği nöks olan grup
- Remisyonun olmadığı grup; tüm takip boyunca bir ve üzeri yıl nöbetsizliğin olmadığı grup

Belirtilen gruplar dışında düzensiz ilaç kullanımı ve yaşam tarzı sorunları nedeni ile nöbet kontrolü sağlanamayan hastalar psödo-dirençli grup olarak kabul edildi.

Bu sınıflama ana sonlanım ölçütü olarak kabul edilmekle birlikte olguların EEG'lerindeki FPY sonlanma durumları ve aylık nöbet sıklıkları da her nöbet tipi için ayrıntılı olarak ele alındı. JTKN sıklığı açısından hastalar; yılda 1 ya da yılda 1'den daha seyrek nöbeti olanlar ve yılda 1'den daha sık nöbeti olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Absans ve miyokloni için nöbet sıklığı günlük ve haftalık ise sık, ayda 1 ya da daha az ise seyrek nöbet olarak kabul edildi.

3.6. Transkranyal Direkt Akım Stimülasyonu Uygulaması İçin Hasta Seçimi ve Metod

EEG'sinde tekrarlanabilir şekilde, FPY izlenen, 10-50 yaş arası hastalar prospektif olarak TDAS uygulanması çalışmasına davet edildi. Serebral eksitabiliteyi değiştirebileceği için çalışma süresince günlük ANİ kullanımı en az 1 ay süreyle sabit tutuldu ve doz değişikliği yapılmadı. Kalp pili ve başka herhangi bir elektronik cihazı olan, beyin cerrahisi geçirmiş, beyinde yer kaplayan oluşumu olan ve diğer kronik nörolojik hastalığı olanlar, gebe ve emzirenler ve imzalanmış olur vermeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma aynı hasta grubunda çapraz dizaynli bir şekilde yapıldı. Çalışmaya katılan tüm hastalara anodal TDAS, katodal TDAS (2 mA, 20 dakika süre ile) ve “sham” uygulaması birer hafta ara ile hasta tarafından ve uygulayan kişi tarafından sıraları bilinmeden, çift kör şekilde verildi.

Tüm TDAS uygulamaları sonrası hastanın bazal rutin EEG’si ile kıyaslanmak üzere her uygulamayı takiben kısaltılmış 10 dk süreli fotik stimülasyonu içeren EEG çekildi. Bu EEG’de 5 dk rutin çekim ardından 7 kez göz açma kapama ve ardından 5-10-15-20-25-30-35 Hz İFS uygulaması yapıldı. Çalışmaya toplam 11 hasta alındı ve çekimler doktor gözetiminde izlenerek diken süre ve sayılarında anlamlı artma veya bir nöbet hissi izlenirse durduruldu.

Diken; zemin aktivitesinden net ayrılan, 20-70 msn süren potansiyeller; keskin dalga; zemin aktivitesinden net ayrılan, 70-200 msn süren potansiyeller olarak tanımlandı.

Verilerin değerlendirilmesi EEG’de diken aktivitenin sayısı ve beyinde bölgesel yayılımı (Waltz’a göre tip I-IV) ve amplitüd ölçülmesi ile diken görülen frekanslar şeklinde iki bağımsız kör araştırmacı tarafından birbirinden bağımsız olarak farklı zamanlarda değerlendirildi.

3.6.1. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme ve dahil edilmeme kriterleri **Tablo 3-4** ve **Tablo 3-5**’de verilmiştir.

Tablo 3-4: Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri

- 10-50 yaş arası hastalar
- ILAE 2017 kriterlerine göre idyopatik jeneralize epilepsi tanısı olması
- En az son 2 EEG’de tutarlı şekilde İFS’de FPY gösterilmiş olması
- Son bir aydır günlük sabit dozda ANİ (monoterapi veya politerapi) kullanımı olması (doz değişimi veya aksatma olmaması)
- Nöbet sıklığı ve sınıflamaya ilişkin verilerin eksiksiz ve kuşkusuz olması (öncesinde MRG yapılmış olması, epilepsi tanısının kesin olması gibi)
- Hastanın ve 18 yaş altında ise ebeveynlerin imzalanmış olur vermiş olması

Tablo 3-5: Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- 10 yaşın altındaki ve 50 yaşın üstündeki hastalar
- İntraserebral yer kaplayan oluşumu veya diğer progresif hastalığı olması
- Günlük ANİ dozunda son bir ayda değişiklik olması
- Elektrot yerleştirme alanında yapısal lezyonu olması
- Çalışma işlemlerini yerine getirmek için gerekli zihinsel kapasiteden yoksun olması
- Kalp pili ve başka herhangi bir elektronik cihazı olması
- Beyin cerrahisi geçirmiş olması
- Gebelik, emzirme
- Çalışmaya katılmayı zorlaştıran diğer sorunlar (başka şehirde yaşamak, ciddi sistemik hastalığı olması, Türkçe bilmeme gibi)

3.6.2. Araştırmada kullanılan diğer veri toplama yöntemleri

Çalışmanın prospektif kısmı için başlangıçta katılımcılara gönüllü bilgilendirme ve aydınlatılmış onam formu (EK-2) okutuldu ve imzaları alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, nöbet tipleri, sıklığı, İJE alt tipi, kullanmakta oldukları ANİ, son nöbet sıklığı, ışık uyaran ile ilişkili refleks nöbet) hasta takip formuna kaydedildi (EK-3).

Hastaların çalışma öncesi en az iki EEG’inde İFS’ye FPY varlığı gösterildi ve bir tanesi uygulamadan en fazla bir hafta önce çekilmiş olması şartı sağlandı. Hastalara her TDAS uygulamasını takiben hemen İFS içeren 10 dakikalık bir EEG kaydı alındı. EEG kayıtları uluslararası 10-20 elektrod sistemine göre 32 kanallı EEG cihazında yapıldı. İFS, önce 5-10-15-20-25-30-35 Hz şeklinde tarama yapıp, duyarlılık izlenirse alt ve üst sınır belirlenmesi şeklinde uygulandı.

Bazal EEG’de İFS’ye FPY’nin hangi frekanslarda çıktığı ve diken sayısı kaydedildi. Aynı değerlendirmeler uygulama sonrası çekilen tüm EEG’ler için de yapıldı ve EEG takip formuna kaydedildi (EK-4). Her bir uygulama için EEG verileri hem öncesi ve sonrası ile hem de 3 uygulama (sham, anodal ve katodal olmak üzere) birbirleri arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

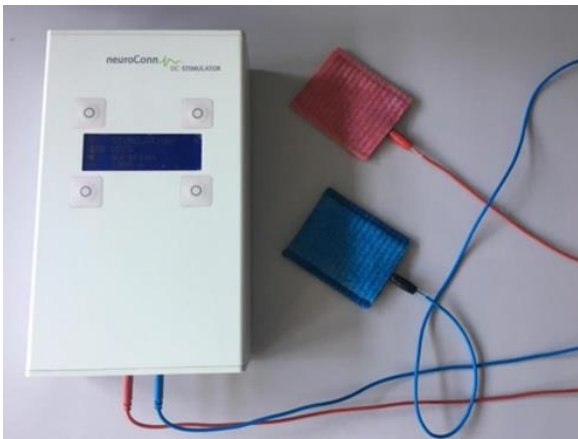
3.6.3. Transkranyal Direkt Akım Stimülasyonu Uygulaması

Transkranyal elektriksel uyarma uygulaması İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı’nda Klinik Nörofizyoloji Laboratuvarında yapıldı. Hasta laboratuvarında rahat

bir koltukta oturtuldu ve kafa yüzeyine önceden ıslatılmış sünger elektrodlar yerleştirildi. Bu elektrodların cihaz ile bağlantısı yapıldı. Uyarım için, NeuroConn DC-Stimulator Plus programlanabilir direkt akım stimülatörü kullanıldı (NeuroConn GmbH, Albert Einstein Str. 3, 98693 Ilmenau, Almanya).

Elektrik uyarısı sabit akım şeklinde 2 mA ve her uyarım tipi için 20 dk süre ile verildi. TDAS uygulama yeri uluslararası 10-20 EEG elektrod yerleştirme sistemine göre yerleştirildi. Aktif elektrod (uygulamaya göre katod veya anod) Oz'ye yerleştirildi. Referans elektrod Cz'ye yerleştirildi. Sabit akım uygulaması için elektrik uyarısı 0 mA'den başlayarak yavaş yavaş 30 sn. içinde maksimum 2 mA'e yükseltildi, 20 dakika boyunca elektrik uyarısı verildi. Bittiğinde de aynı şekilde yavaş yavaş sonlandırıldı.

Sahte uygulama (sham) için aynı lokasyonlara elektrod yerleştirildi; elektrik uyarısı 0 mA'den başlayarak yavaş yavaş 30 sn. içinde maksimum 2 mA'e yükseltildi ve stimülasyonun 30. saniyesinde durduruldu. Hastalara uygulama bitince etkili olup olmadığını tahmin etmeleri istendi. Aktif stimülasyonda başlangıçta kısa süre hafif bir kaşıntı hissi yarattığı ve bu etki kısa sürede kaybolduğu için, katılımcı açısından bu etkin bir kör yöntemdir. Uyarım tipleri arasında minimum bir hafta arınma süresi olması koşulu ile 2 farklı uyarı tipi ve tarif edilen "sham" uygulandı. Çalışma her hasta için 3 haftada bitmesi planlanmakla birlikte hastaların uygunluk durumuna göre farklı sürelerde tamamlandı. TDAS uygulamasında kullanılan cihaz ve elektrod yerleşimi **Şekil 3-1**'de gösterilmiştir.



Şekil 3-3: NeuroConn DC-Stimulator Plus programlanabilir direkt akım stimülatörü ve Aktif elektrod (Oz) Referans elektrod (Cz) yerleşimi ile TDAS uygulaması

3.7. Verilerin Analizi

Tüm veriler bilgisayarda IBM SPSS (statistical package for social sciences) 22 programına kaydedilerek analiz edildi. Klinik ve demografik özellikler için tanımlayıcı istatistikler uygulandı. Diğer analizlerde ilk olarak hangi testlerin (parametrik /nonparametrik testler) uygulanacağına karar vermek için karşılanması gereken varsayımlar test edildi. Dağılımın normalliğine karar vermek için Kolmogorov-Smirnov, normal dağılımın diğer varsayımları olan basıklık ve çarpıklık değerleri ve histogram grafiğinden yararlanıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney-U Testi, ikiden daha çok grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Kikare ve Fisher'in Exact Testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasında ilişki incelenirken normal dağılım için Pearson Korelasyon Testi, normal dağılım göstermeyenler değişkenler için Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama (ort) \pm standart sapma (SD) ve sıra ortalaması (MR: Mean rank) ile, kategorik değişkenler yüzde frekans olarak gösterildi. Elde edilen değerlerin anlamlı olup olmadığının yorumlanmasında $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi ölçüt olarak kullanıldı.

TDAS çalışması için her bir hastanın uygulama öncesi bazal EEG (5 dk rutin GA-GK ve 5 dk İFS'yi içeren 10 dk'lık kısmı) ve uygulama sonrası (5 dk rutin GA-GK ve 5 dk İFS'yi içeren 10 dk'lık çekim) EEG'lerde diken/keskin dalga (spike) sayısı 1 dk'lık periyodlara bölünerek iki deneyimli elektrofizyoloji uzmanı tarafından sayıldı. Okuyucular arası uyumu değerlendirmek için % 95 güven aralığı ile (95% CI) sınıf içi korelasyon katsayısı (Intra class correlation coefficient-ICC) kullanıldı. ICC güvenilirliği 0 ile 0,20 arası kötü, 0,21 ile 0,40 arası zayıf, 0,41 ile 0,60 arası orta, 0,61 ile 0,80 arası iyi ve 0,81 ile 1,00 arası mükemmel olarak kabul edildi. Uyum düzeyinin 0.84-1,00 arasında ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı mükemmel bir uyum gösterdiği saptandı ($p < 0,05$).

Bazı hastalar için FPY saptanan üst frekansı belirleme amaçlı çekim süresi 10 dk'yı aştı. Her bir hasta için uygulama öncesi 5 dk'lık rutin çekim sırasında 1 dk'lık periyodlarla sayılan toplam diken sayısı, toplam dk'ya bölünerek diken dalga indeksi hesaplandı (Diken dalga indeksi= toplam diken sayısı / toplam dk). Aynı şekilde 5 dk'lık İFS uygulama kısmı için de 1 dk'lık periyodlarla sayılan toplam diken sayısı, toplam dk'ya bölünerek İFS uygulanan kısım için ayrıca diken dalga indeksi hesaplandı. Her bir hasta için bazal ve her uygulama sonrası (sham, anodal ve katodal TDAS) EEG'de aktivasyon uygulanmayan ve

İFS uygulanan kısımlar için ayrı ayrı standart sapma (SD) ve güven aralığı (CI) hesaplandı. CI için aşağıdaki formül kullanıldı.

$$\sqrt{fx} = H2 \pm (1,96 \times \frac{SD}{\sqrt{n}})$$

\sqrt{fx} : CI üst ve alt limiti

H2: Bazal kayıt/ sham-anodal-katodal TDAS uygulaması sonrası kaydın ortalama diken sayısı

1.96: %95 güven aralığındaki z skoru

SD: Bazal kaydın / sham-anodal-katodal TDAS uygulaması sonrası kaydın ortalamasının standart sapması

n: Kişi sayısı (hesaplamalar her bir hasta için yapıldığından 1 olarak alındı)

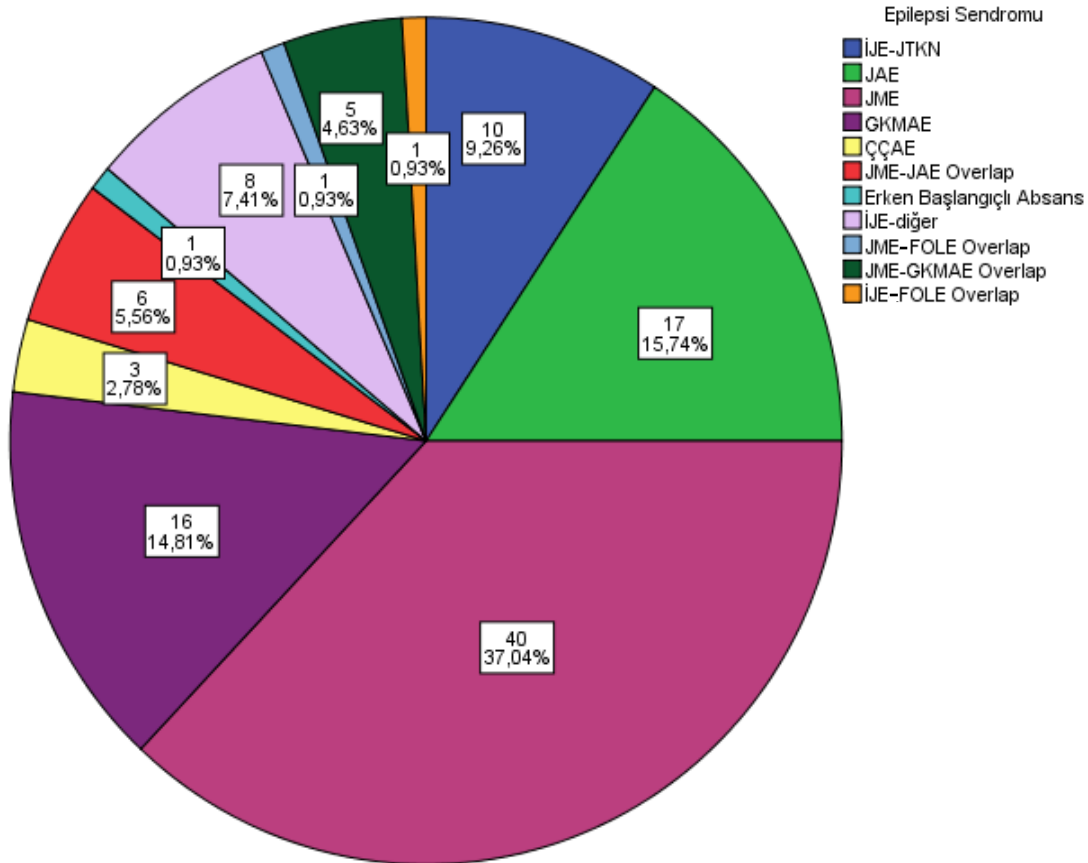
Uygulama etkinliğini değerlendirmek için bazal EEG ve sham sonrası EEG ile uygulama sonrası EEG'ler karşılaştırıldı. Diken dalga indeksi > **%95 CI üst limiti ise uygulama provokatif**, diken dalga indeksi < **%95 CI alt limiti ise inhibitör** ve bu alt ve üst limit **arasındaysa da etkisiz** olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. En Az 10 Yıl Takibi Olan Fotosensitif İJE Hastalarının Demografik, Klinik, EEG ve Prognoz Özellikleri

4.1.1. Demografik Özellikler ve Sendrom Dağılımları

İstanbul Tıp Fakültesi Epilepsi Polikliniği'nde 1976 - 2022 yılları arasında takipli, EEG'sinde FPY saptanan 108 İJE hastası retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların 80'i (%74,1) kadın, 28'i (%25,9) erkek; ilk başvuru yaşı $18,38 \pm 8,40$ son başvuru yaşı $35,04 \pm 9,47$ ortalama takip süresi $16,79 \pm 6,45$ (10 - 42) yıl idi. Hastaların sendromlara göre dağılımları Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4-1: En az 10 yıl takipli fotosensitif İJE hastaların sendromik açıdan dağılımları

İJE-JTKN: Yalnızca Jeneralize Tonik Klonik Nöbet İle İdyopatik Jeneralize Epilepsi, JAE: Juvenil Absans Epilepsi, JME: Juvenil Miyoklonik Epilepsi, GKMAE: Göz Kapağı Miyoklonili Absans Epilepsi, ÇÇAE: Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi, JME-JAE Overlap: Juvenil Miyoklonik Epilepsi - Juvenil Absans Epilepsi Overlap, JME-GKMAE Overlap: Juvenil Miyoklonik Epilepsi-Göz kapağı Miyoklonili Absans Epilepsi Overlap, İJE-FOLE Overlap: İdyopatik Jeneralize Epilepsi- Fotosensitif Oksipital Lob Epilepsisi Overlap

4.1.2. Özgeçmiş-Soygeçmiş Özellikleri ve Eşlik Eden Diğer Klinik Özellikler

En az 10 yıl takibi olan fotosensitif İJE hastalarının özgeçmiş, soygeçmiş özellikleri ve diğer klinik özellikleri (konvulzif status epileptikus, non-konvulzif status epileptikus, fokal nöbet özelliği, self indüksiyon varlığı) **Tablo 4.1**'de verilmiştir.

Tablo 4-1: En az 10 yıl takipli fotosensitif İJE hastalarının özgeçmiş, soygeçmiş özellikleri ve eşlik eden diğer klinik özellikler

	Hasta sayısı (n)	oran (%)
Anne-baba akrabalığı	31/108	%28,7
Ailede epilepsi öyküsü	59**/106	%55,6
Ailede febril nöbet öyküsü	21/107	%19,8
Ailede migren öyküsü	32/104	%30,7
Ailede fotosensitivite varlığı (FPY)	15/107	%14,0
Febril nöbet öyküsü	18/104	%16,7
Migren	40/101	%39,6
Psikiyatrik komorbidite	40/108	%37,0
Konvulzif status epileptikus	8/108	%7,4
Non-konvulzif status epileptikus	4/107	%3,7
Fokal nöbet özelliği	29/108	%26,9
Self-indüksiyon	16/108	%14,8

FPY: Fotoparoksizmal yanıt. *Kesin bilgi alınamayan hastalar toplamda eksiktir. **Birinci ve ikinci derece akrabada epilepsi öyküsü n=39 (%36,5).

Migren tanısı olan 40 hastanın 34'ü (%85) kadın, 6'sı (%15) erkek olup migrenin eşlik ettiği ve etmediği hasta grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptandı (Pearson ki-kare testi, **p=0,031**). Migren eşlik etme oranı kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede daha fazlaydı. Konvulzif status epileptikus öyküsü olan 8 (%7,4) hastanın 6'sı (%5,5) JTKN statusu, 2'si (%1,9) miyoklonik statusu. Ayrıca 80 kadın hastanın 18'inde (%22,5) katamenial nöbet artışı varken; 62 (%77,5) kadın hastada katamenial nöbet artışı yoktu.

4.1.3. En Az 10 Yıl Takipli Fotosensitif İJE Hastalarının Nöbet Tipi Özellikleri ve Sıklıkları

Hastaların nöbet tipleri ve başlangıç yaşları **Tablo 4-2**'de, JTKN sıklıkları **Tablo 4-3**'te verilmiştir.

Tablo 4-2: En az 10 yıl takipli fotosensitif İJE hastalarının nöbet tipi özellikleri ve başlangıç yaşları

Nöbet Tipi	Hasta Sayısı n (%)	Başlangıç Yaşı
		Ortalama \pm SD(Aralık)
Absans	71 (%65,7)	13,33 \pm 6,53 (4-36)
Miyokloni	71 (%65,7)	14,24 \pm 4,48 (3-25)
JTKN	96 (%88,9)	14 \pm 4,12 (4-27)
Üç nöbet tipi birlikte	43 (%39,8)	

Absans nöbet sıklığı hakkında veri elde edilebilen 69 hastanın 25'inde (%36,23) seyrek, 44'ünde (%63,77) sık olarak absans nöbeti görülmüştür. Miyoklonik nöbet görülen 71 hastanın 21'sinde (%29,58) seyrek, 50'sinde (%70,42) sık oranda miyoklonik nöbet görülmüştür.

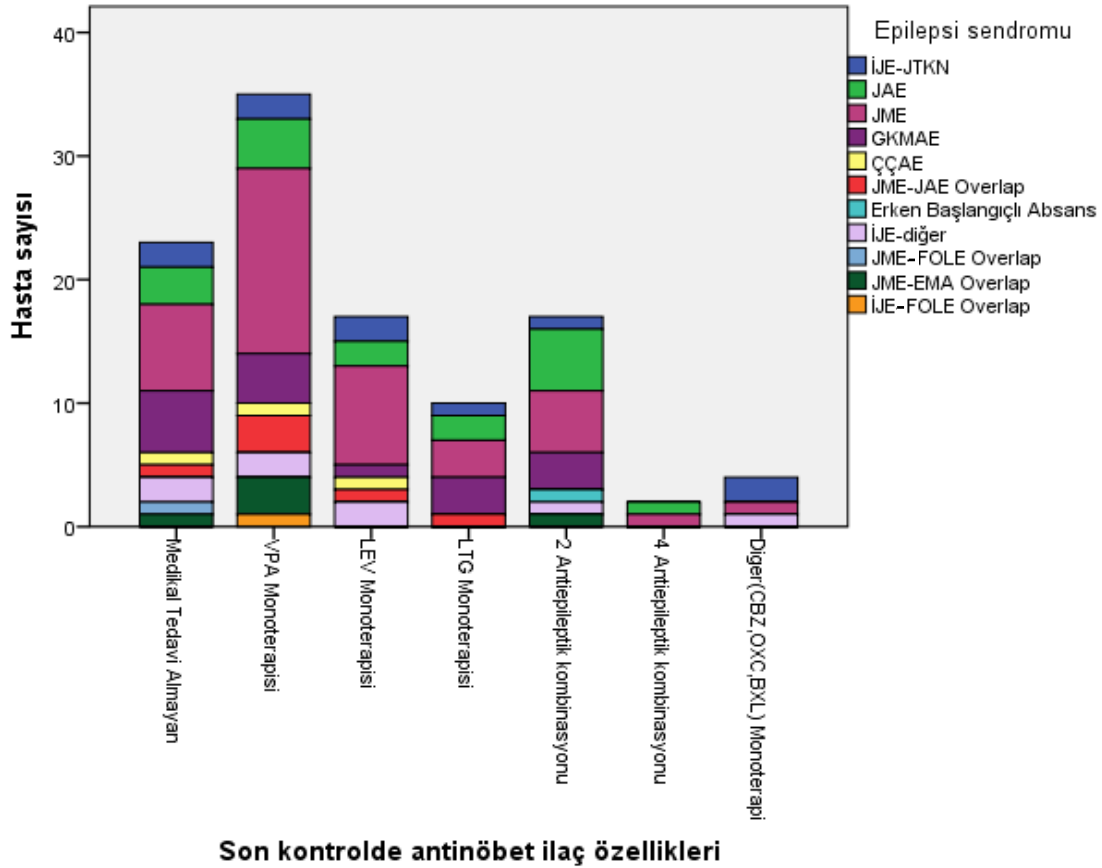
Tablo 4-3: En az 10 yıl takipli fotosensitif İJE hastalarının JTKN sıklıkları

	JTKN sıklığı*		
	JTKN olmayan	\leq 1/yıl (Yılda 1 veya daha seyrek)	>1/yıl (Yılda 1'den fazla)
n (%)	11 (%10,2)	40 (%37,)	56 (%52,3)

JTKN: Jeneralize tonik klonik nöbet, *Bir hastanın JTKN sıklığına ilişkin veri yetersizdi.

4.1.4. En Az 10 Yıl Takipli Fotosensitif İJE Hastalarının Medikal Tedavi Özellikleri

Tüm takip boyunca yan etki ve teratojenite nedeni ile yapılan değişiklikler dışlanmaksızın kullanılan ANİ sayısı $2,45 \pm 1,44$ (1-8) olarak saptandı. Hastaların 37'sinde (%34,3) uygunsuz ANİ kullanım öyküsü vardı. Bu hastaların 23'ü (%21,3) karbamazepin (CBZ), 4'ü (%3,7) okskarbazepin (OXC), 4'ü (%3,7) fenitoin (FHT) ve 5'i (%4,6) hem CBZ hem FHT kullanmıştı. Son gözlemede medikal tedavi almayan 23 (%21,3), VPA monoterapisi alan 35 (%32,4), LEV monoterapisi alan 17 (%15,7), LTG monoterapisi alan 10 (%9,3), 2'li ANİ kombinasyonu alan 17 (%15,7), 4'lü ANİ alan 2 (%1,9), diğer (CBZ, OXC, BXL) monoterapi alan 4 (%3,7) hasta vardı. Hastaların son kontrolde sendromlara göre medikal tedavi özellikleri **Şekil 4.2**'de gösterilmiştir.



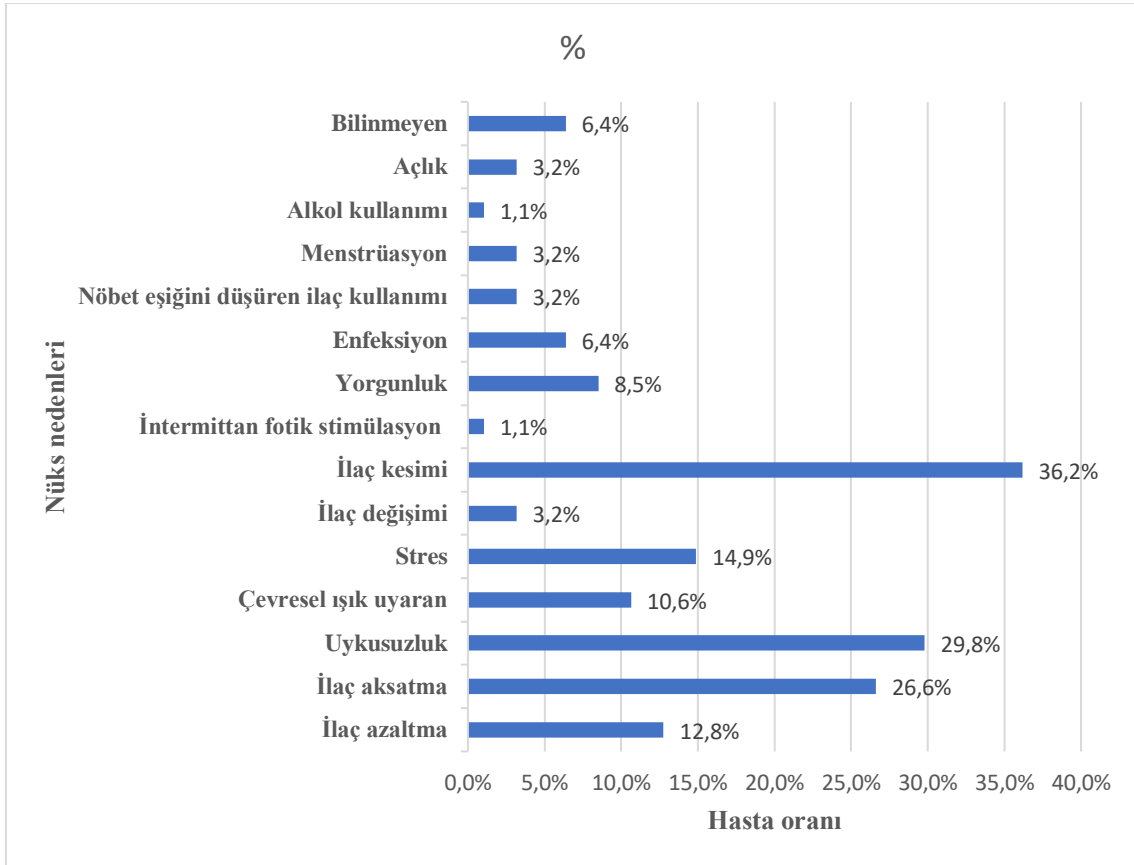
Şekil 4-2: Son kontrolde hastaların sendromlara göre medikal tedavi durumları

İJE-JTKN: Yalnızca Jeneralize Tonik Klonik Nöbet İle İdyopatik Jeneralize Epilepsi, JAE: Juvenil Absans Epilepsi, JME: Juvenil Miyoklonik Epilepsi, GKMAE: Göz Kapağı Miyoklonili Absans Epilepsi, ÇÇAE: Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi, JME-JAE Overlap: Juvenil Miyoklonik Epilepsi - Juvenil Absans Epilepsi Overlap, JME-FOLE Overlap: Juvenil Miyoklonik Epilepsi-Fotosensitif Oksipital Lob Epilepsisi Overlap, JME-GKMAE Overlap: Juvenil Miyoklonik Epilepsi-Göz kapağı Miyoklonili Absans Epilepsi Overlap, İJE-FOLE Overlap: İdyopatik Jeneralize Epilepsi- Fotosensitif Oksipital Lob Epilepsisi Overlap. VPA: Valproik asit, LEV: Levetirasetam, LTG: Lamotrijin, CBZ: Karbamazepin, OXC: Okskarbamazepin, BXL: Barbeksaklon.

4.1.5. En Az 10 Yıl Takipli Fotosensitif İJE Hastalarının Nöbetsiz Kalma Süreleri, Nüks Oranları ve Remisyon Grupları

En az 10 yıl takibi olan fotosensitif İJE hastalarının en uzun nöbetsiz kalma süreleri $6,25 \pm 5,88$ (1-35) yıl; en uzun JTKN'siz kalınan süreleri $10,12 \pm 6,02$ (1-35) yıldır. Nüks bilgisine ulaşılabilen 108 hastanın 84'ü (%77,8) bu süreç içerisinde herhangi bir dönemde en az 1 yıl süren nöbetsizliği takiben, en az bir kez nüks yaşarken; 9 hasta (%8,3) hiç nöbet nüksü yaşamamıştı. Diğer 15 (%13,9) hastada ise hiç remisyon dönemi görülmedi ve nüksü değerlendirmede dikkate alınmadı. Nüks nedenleri olarak; 34 hastada ilaç kesimi, 28 hastada

uykusuzluk, 25 hastada ilaç aksatma, 14 hastada stres, 12 hastada ilaç azaltma, 10 hastada çevresel ışık uyarıcı, 8 hastada yorgunluk, 6 hastada enfeksiyon, 6 hastada bilinmeyen, 3 hastada menstrüasyon, 3 hastada açlık, 3 hastada ilaç değişimi, 3 hastada nöbet eşliğini düşüren ilaç kullanımı, 1 hastada alkol alımı, 1 hastada İFS (EEG çekimi sırasında İFS sırasında JTKN görüldü). Nüks nedenleri ve oranları **Şekil 4-3**'te gösterilmiştir.



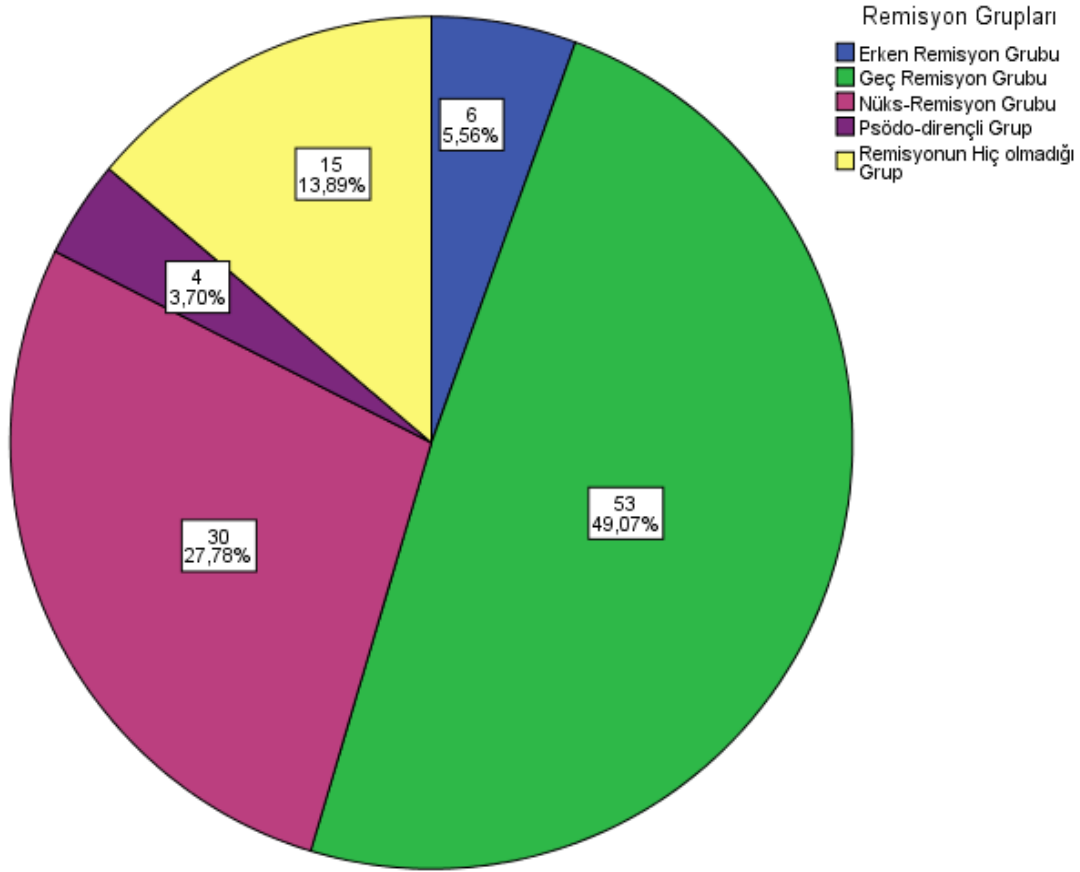
Şekil 4-3: Nükse yol açan nedenler

Remisyon grupları ve sendromlara göre hastaların dağılımı **Tablo 4-4** ve **Şekil 4-4**'te gösterilmiştir.

Tablo 4-4: Remisyon grupları ve sendromlar

	Erken remisyon grubu	Geç remisyon grubu	Nüks-remisyon grubu	Remisyonun olmadığı grup	Psödo-dirençli grup	Toplam (%)	
n (%)	n=6 (%5,6)	n=53 (%49,1)	n=30 (%27,8)	n=15 (%13,9)	n=4 (%3,7)	108 (%100)	
Epilepsi Sendromları	JME	3	20	11	4	2	40 (%37,04)
	JAE		6	8	3		17 (%15,74)
	GKMAE	1	4	4	6	1	16 (%14,81)
	ÇÇAE		2	1			3 (%2,78)
	İJE-JTKN	1	8	1			10 (%9,26)
	İJE diğer	1	7				8 (%7,41)
	JME-JAE overlap		1	4	1		6 (%5,56)
	JME-GKMAE overlap		2	1	1	1	5 (%4,63)
	JME-FOLE		1				1 (%0,93)
	İJE-FOLE		1				1 (%0,93)
	Erken başlangıçlı absans		1				1 (%0,93)

İJE-JTKN: Yalnızca Jeneralize Tonik Klonik Nöbet İle İdyopatik Jeneralize Epilepsi, JAE: Juvenil Absans Epilepsi, JME: Juvenil Miyoklonik Epilepsi, GKMAE: Göz Kapağı Miyoklonili Absans Epilepsi, ÇÇAE: Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi, JME-JAE Overlap: Juvenil Miyoklonik Epilepsi -Juvenil Absans Epilepsi Overlap, JME-GKMAE Overlap: Juvenil Miyoklonik Epilepsi-Göz kapağı Miyoklonili Absans Epilepsi Overlap, JME-FOLE Overlap: Juvenil Miyoklonik Epilepsi-Fotosensitif Oksipital Lob Epilepsisi Overlap, İJE-FOLE Overlap: İdyopatik Jeneralize Epilepsi-Fotosensitif Oksipital Lob Epilepsisi Overlap



Şekil 4-4: Hastaların remisyon gruplarına göre dağılımı

Beghi'nin yaptığı sınıflamaya göre değerlendirildiğinde, bizim hasta grubumuzda kötüleşen seyir ile giden hasta hiç saptanmadı. Remisyon grupları ile diğer klinik ve EEG özellikleri arasında ilişki değerlendirilirken 4 hastadan oluşan psödo-dirençli grup analiz dışı bırakıldı. Erken remisyon grubunda bulunan hasta sayısı az olduğundan erken remisyon ve geç remisyon grubu birleştirilerek remisyon grubu adı altında tek bir hasta grubu olarak alındı. Sonuçta remisyon grubu (59; %54,63), nüks-remisyon grubu (30; %27,78) ve remisyonun hiç olmadığı grup (15; %13,89) şeklinde 3 ana hasta grubu dikkate alınarak analizler yapıldı.

4.2. En Az 10 Yıl Takipli Fotosensitif İJE Hastalarının EEG Özellikleri ve Klinik Fotosensitiviteye İlişkin Veriler

4.2.1. En Az 10 Yıl Takibi Olan Fotosensitif İJE Hastalarının EEG Özellikleri

Hastaların takip boyunca çekilen toplam EEG sayısı ortalama $7,24 \pm 3,62$ (1-23), FPY saptanan EEG sayısı ortalama $3,01 \pm 2,07$ (1-13) olarak saptandı. Fotik stimülasyon alt frekans ortalaması $12,01 \pm 6,40$ (2-26) Hz; üst frekans ortalaması $27,13 \pm 7,03$ (4-45) Hz'di.

İlk FPY saptanan EEG çekimi sırasında hastaların ortalama yaşı $18,84 \pm 7,60$ (8-58) son FPY saptanan EEG çekimi sırasında hastaların yaşı ortalama $25,29 \pm 9,41$ (10-64) olarak bulundu. Tek EEG’de FPY saptanan 31 hasta ayrı tutularak değerlendirildiğinde; FPY’nin persiste etme süresi ortalama $8,31 \pm 6,31$ (1-38) yıl saptandı.

Beniczky’nin önerdiği FPY sınıflaması ve Waltz sınıflamasına göre FPY’ler **Tablo 4-5**’te verilmiştir. EEG bulgularına ilişkin veriler **Tablo 4-6**’da verilmiştir.

Tablo 4-5: En az 10 yıl takipli fotosensitif İJE hastalarının EEG’lerinin Beniczky ve Waltz’a göre sınıflaması

Beniczky Sınıflaması	hasta sayısı n (%)
FPY yok	n=0
Posterior FPY (sadece İFS sırasında)	n=11 (%10,4)
Jeneralize FPY (sadece İFS sırasında)	n=25 (%23,6)
Spontan epileptiform aktivitenin İFS sırasında artması*	n= 70 (%66,0)
Waltz Sınıflaması	
Tip 1 FPY	n= 7 (%6,5)
Tip 2 FPY	n=3 (%2,8)
Tip 3 FPY	n=1 (%0,9)
Tip 4 FPY	n=97 (%89,8)

FPY: Fotoparoksizmal yanıt. İFS: İntermittan fotik stimülasyon. *2 hastanın tüm EEG trasesine ulaşamadığı için bu sınıflama yapılamadı.

EEG’de temel aktivite hiçbir olguda patolojik olarak değerlendirilmedi, 99 olguda (%91,7) tamamen normaldi, alfa dalgalarına ek olarak araya giren hızlı ritimler 3 olguda (%2,8) ve araya eklenen seyrek teta dalgaları ise 6 olguda (%5,6) dikkati çekti.

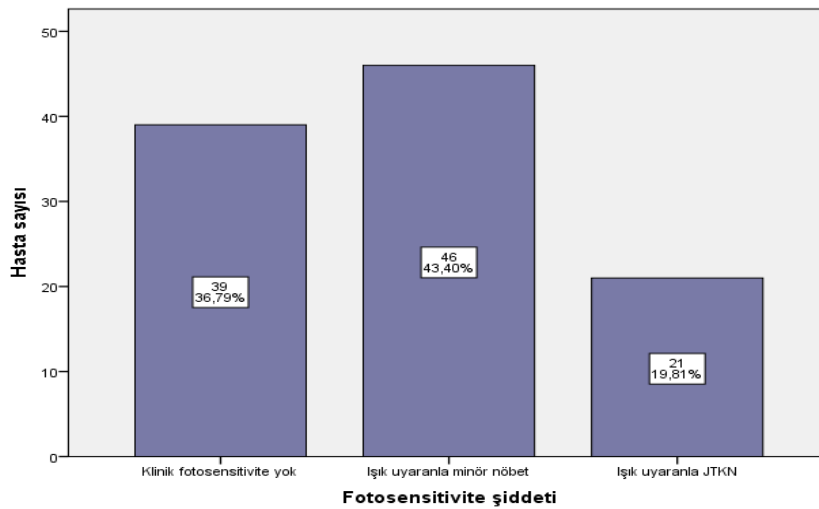
Tablo 4-6: En az 10 yıl takipli fotosensitif İJE hastalarının EEG özellikleri

EEG özelliği	(n)	(%)
Dikensi (spiky) alfa	8/85	%9,4
JDD için asenkroni	25/93	%26,8
Multidiken	79/106	%74,5
JPHA (hızlı aktivite)	36/97	%37,1
HV ile artış	58/106	%54,7
Uyku ile artış	17/34	%50,0
Fokal bulgu	35/107	%32,7
GKD sadece İFS ile	61/96	%63,5
GKD İFS+rutinde	34/96	%35,4
GKD sadece rutinde	1/96	%1,04
EEG'de ilaçla remisyon	73/105	%69,5

*Kesin bilgi alınamayan hastalar toplamda eksiktir. JDD: Jeneralize diken dalga; JPHA: Jeneralize paroksizmal hızlı aktivite; GKD: Göz kapama duyarlılığı; İFS: İntermittan fotik stimülasyon.

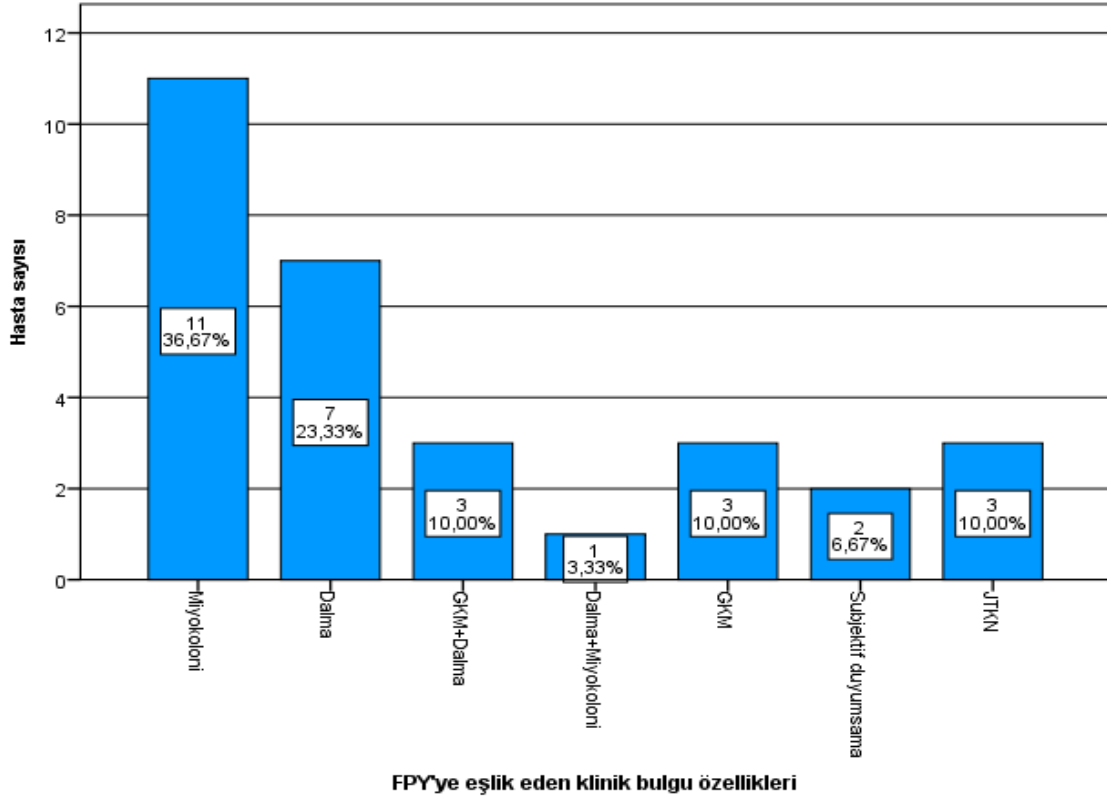
4.2.2. Klinik Fotosensitiviteye İlişkin Bulgular

Anamnez ve klinik gözleme dayanarak bilgisine ulaşılabilen 106 hastanın 67'sinde (%63,2) klinik fotosensitivite eşlik ediyordu. Bilgisine ulaşılabilen 101 hastanın 30'unda (%29,7) FPY'ye eşlik eden klinik bulgu vardı. Klinik ve EEG fotosensitivite düzeyleri ve nöbetle ilişkileri Şekil 4-5, Şekil 4-6 ve Şekil 4-7'de gösterilmiştir.



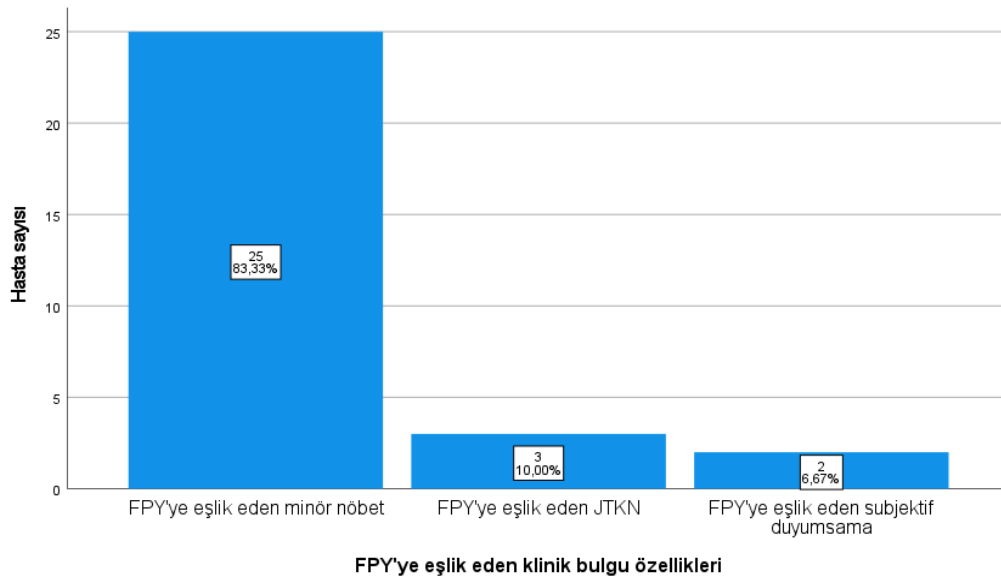
Şekil 4-5: Klinik fotosensitivite şiddeti

*Kesin bilgi alınamayan hastalar toplamda eksiktir. JTKN: Jeneralize tonik klonik nöbet



Şekil 4-6:FPY'ye eşlik eden klinik bulgu özellikleri

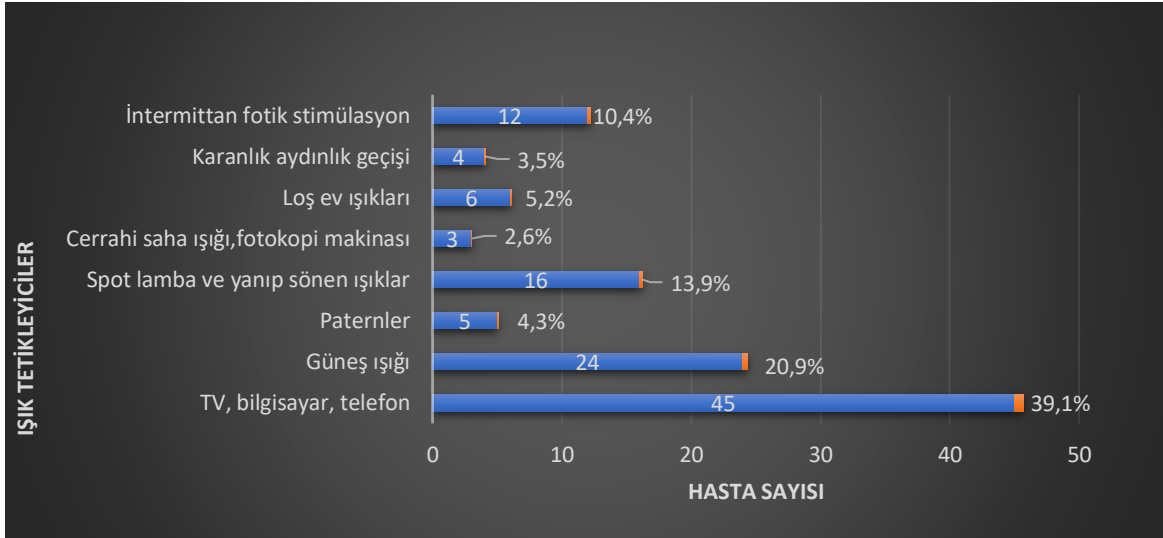
*Kesin bilgi alınamayan hastalar toplamda eksiktir. FPY: Fotoparoksizmal yanıt; GKM: Göz kapağı miyoklonisi; JTKN: Jeneralize tonik klonik nöbet.



Şekil 4-7: FPY'ye eşlik eden klinik bulgu özellikleri (minör nöbetler birarada)

*Kesin bilgi alınamayan hastalar toplamda eksiktir. FPY: Fotoparoksizmal yanıt; JTKN: Jeneralize tonik klonik nöbet

Nöbet tetikleyici çevresel ışık uyarımlar **Şekil 4-8**'de gösterilmiştir.



Şekil 4-8: Çevresel ışık uyarımları

4.3. En Az 10 Yıl Takipli Fotosensitif İJE Hastalarının Demografik, Klinik ve EEG Verileri Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

4.3.1. Demografik ve Klinik Veriler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

Epilepsi başlangıç yaşı (10 yaş ve altı başlangıç ile 10 yaştan sonra başlangıç), kadın ve erkek cinsiyet arasında en uzun nöbetsiz ve JTKN'siz kalınan süre, JTKN sıklığı ve remisyon gruplarına dağılım açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 4-7, Tablo 4-8, $p>0,050$**). Febril nöbet öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında en uzun nöbetsiz kalınan süre açısından anlamlı fark saptanmamakla birlikte (**Tablo 4-7, $p>0,050$**) en uzun JTKN'siz kalınan süre açısından ise iki grup arasında anlamlı fark saptandı (**Tablo 4-8, $p=0,015$**). En uzun JTKN'siz kalınan süre febril nöbet öyküsü olan grupta anlamlı derecede daha uzundu. Febril nöbet öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında remisyon gruplarına dağılım açısından anlamlı fark yoktu (**Tablo 4-8, $p>0,050$**). Febril nöbet öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında epilepsi başlangıç yaşı açısından anlamlı fark saptanmadı. Febril nöbet öyküsü olan hastalarda epilepsi başlangıç yaşı ortalama $12,47\pm 3,31$, febril nöbet öyküsü olmayan hastalarda epilepsi başlangıç yaşı ortalama $12,10\pm 4,24$ 'ydi (Bağımsız Örneklem T-Testi, $p=0,738$). Febril nöbet öyküsü varlığı ile konvulzif status epileptikus gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Fisher'in Exact Testi, $p=0,625$). Konvulzif status epileptikus gelişen 6 hastanın sadece 2'sinde febril nöbet öyküsü vardı. Ailede epilepsi öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında epilepsi başlangıç yaşı açısından anlamlı fark saptandı (Pearson Ki-kare Testi, **$p=0,027$**). Epilepsi başlangıç yaşı 10 yaş ve altı olan hastaların %74,2'sini (23/31) ailede epilepsi öyküsü olan hastalar oluşturuyorken, epilepsi başlangıç yaşı 10 üzeri olan grupta bu oran %50,7 (36/71) bulundu. Ailede epilepsi öyküsü

olan ve olmayan hastalar arasında, en uzun nöbetsiz ve JTKN'siz kalınan süre, JTKN sıklığı ve remisyon gruplarına dağılım açısından anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 4-7, Tablo 4-8**, $p>0,050$). Üç nöbet tipi birlikte olan ve olmayan hastalar arasında en uzun JTKN'siz kalınan süre açısından iki grup arasında anlamlı fark yokken (**Tablo 4-7**, $p>0,050$); en uzun nöbetsiz kalınan süre açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı, en uzun nöbetsiz kalınan süre üç nöbet tipi bir arada olan hasta grubunda, üç nöbet tipi bir arada olmayan hasta grubuna göre anlamlı derecede kısaydı (**Tablo 4-7, $p=0,001$**). JTKN sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (**Tablo 4-7**, $p>0,050$). Üç nöbet tipi birlikte olan ve olmayan hastalar arasında remisyon grupları açısından anlamlı farklılık saptandı. Nüks-remisyon grubu ve remisyonun hiç olmadığı grupta, üç nöbet tipi birlikte olan hasta oranı (%56,7; %53,3), remisyon grubunda üç nöbet tipi birlikte olan hasta oranına (%25,4) göre anlamlı derecede fazlaydı (**Tablo 4-8, $p=0,007$**). Migreni olan (n:40) ve olmayan hastalar arasında en uzun nöbetsiz ve JTKN'siz kalınan süre, JTKN sıklığı ve remisyon gruplarına dağılım açısından anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 4-7, Tablo 4-8**, $p>0,050$). Psikiyatrik komorbiditesi olan (n:40) ve olmayan hastalar arasında nöbetsiz ve JTKN'siz kalınan en uzun süre, JTKN sıklığı ve remisyon grubu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 4-7, Tablo 4-8**, $p>0,050$). Self indüksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında JTKN sıklığı açısından anlamlı fark saptandı. Self indüksiyonu olan 16 hastanın sadece 1 tanesi JTKN sıklığı yılda 1 ya da daha seyrek olan grupta yer alıyorken, kalan 15 hasta JTKN sıklığı yılda 1'den daha fazla olan hasta grubunda yer alıyordu (**Tablo 4-7, $p=0,001$**). En uzun nöbetsiz ve JTKN'siz kalınan süre ve remisyon grupları açısından ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 4-7, Tablo 4-8**, $p>0,050$). Konvulzif status epileptikus öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında en uzun nöbetsiz kalınan süre açısından anlamlı farklılık saptandı, konvulzif status epileptikus öyküsü olan hastalarda en uzun nöbetsiz kalınan süre, konvulzif status epileptikus öyküsü olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha kısa bulundu (**Tablo 4-7, $p=0,002$**). En uzun JTKN'siz kalınan süre ve JTKN sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (**Tablo 4-7**, $p>0,050$). Konvulzif status epileptikus öyküsü olan 8 hastanın 5'i remisyon olmayan grupta, 1'i remisyon grubunda, 2'si nüks-remisyon grubunda yer alıyordu, remisyon grupları arasında konvulsif status epileptikus olan hasta oranları açısından anlamlı farklılık vardı (**Tablo 4-8, $p=0,003$**). Fokal nöbet özelliği olan ve olmayan hastalar arasında JTKN sıklığı açısından anlamlı farklılık vardı. JTKN sıklığı yılda 1 ya da daha seyrek olan hastaların %22,5'unu (n=9) fokal nöbet özelliği olan hastalar oluşturuyorken, JTKN sıklığı yılda 1'den fazla olan grupta bu oran %35,7 (n=20) bulundu (**Tablo 4-7, $p=0,030$**). FPY'ye eşlik eden klinik bulgu varlığı ile nöbetsiz kalınan en uzun

süre arasında anlamlı ilişki saptandı. Nöbetsiz kalınan en uzun süre FPY'ye eşlik eden klinik bulgusu olan hastalarda, olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha kısa bulundu (**Tablo 4-8, p=0,020**). JTKN'siz kalınan en uzun süre ve JTKN sıklığı açısından ise iki grup arasında anlamlı fark yoktu (**Tablo 4-7, p>0,050**). FPY'ye eşlik eden klinik bulgusu olan ve olmayan hastalar arasında remisyon gruplarına dağılım açısından anlamlı farklılık vardı. Remisyon grubunda FPY'ye eşlik eden klinik bulgusu olan hasta oranı %19,6, nüks remisyon grubunda %44,4, remisyonla girmeyen grupta %50 olup, remisyon grubunda oran nüks-remisyon ve remisyonla girmeyen gruba göre anlamlı derecede düşüktü (**Tablo 4-8, p=0,033**).

Tablo 4-7: Demografik ve klinik veriler ile remisyon süreleri ve JTKN sıklığı arasındaki ilişki

		En uzun JTKN'siz kalınan süre (n) MR	En uzun nöbetsiz kalınan süre (n) MR	JTKN sıklığı		P değeri	Pdeğeri	P değeri
				≤1/yıl n (%)	>1/yıl n (%)			
Epilepsi başlangıç yaşı	≤10	(25) 44,50	(31) 52,34	7 (%17,5)	19 (%35,8)	0,660 ^a	0,940 ^a	0,051 ^b
	>10	(67) 47,25	(72) 51,85	33 (%82,5)	34 (%64,2)			
Cinsiyet	Kadın	(68) 45,63	(80) 52,98	30 (%75)	39 (%69,6)	0,182 ^a	0,393 ^a	0,283 ^b
	Erkek	(27) 53,98	(28) 58,84	10 (%25)	17 (%30,4)			
Febril nöbet	Var	(17) 60,00	(18) 55,58	5 (%13,2)	12 (%22,2)	0,015^a	0,632 ^a	0,360 ^b
	Yok	(74) 42,78	(86) 51,85	33 (%86,8)	42 (%77,8)			
Ailede epilepsi öyküsü	Var	(53) 48,31	(59) 52,19	20 (%51,3)	34 (%61,8)	0,589 ^a	0,621 ^a	0,350 ^b
	Yok	(40) 45,26	(47) 55,15	19 (%48,7)	21 (%38,2)			
Üç nöbet tipi birarada	Var	(42) 48,46	(43) 42,00	16 (%40)	27 (%48)	0,884 ^a	0,001^a	0,425 ^b
	Yok	(53) 47,63	(65) 62,77	24 (%60)	29 (%51,8)			
Migren	Var	(37) 42,70	(40) 46,56	21 (%42)	16 (%41)	0,573 ^a	0,216 ^a	0,543 ^b
	Yok	(51) 45,80	(61) 53,56	29 (%58)	23 (%59)			
Psikiyatrik komorbidite	Var	(37) 49,50	(40)50,68	19 (%47,5)	19 (%33,9)	0,671 ^a	0,329 ^a	0,120 ^b
	Yok	(58) 47,04	(68) 56,75	21 (%52,5)	37 (%66,1)			
Self induksiyon	Var	(16) 47,41	(16) 54,66	1 (%2,5)	15(%26,8)	0,925 ^a	0,983 ^a	0,001^b
	Yok	(79) 48,12	(92) 54,47	39 (97,5)	41(%73,2)			
Konvulzif status epileptikus	Var	(8) 47,94	(8) 20,81	4 (%10)	4 (%7,1)	0,995 ^a	0,002^a	0,668 ^c
	Yok	(87) 48,01	(100) 57,20	36 (%90)	52 (92,9)			
Fokal nöbet özelliği	Var	(29) 48,29	(29) 53,17	9 (%22,5)	20 (%35,7)	0,945 ^a	0,789 ^a	0,030^c
	Yok	(66) 47,87	(79) 54,99	31 (%77,5)	36 (%64,3)			
FPY eşlik eden klinik bulgu	Var	(27) 52,30	(30) 40,87	15 (%38,5)	12 (%23,5)	0,078 ^a	0,020^a	0,286 ^b
	Yok	(62) 41,82	(71) 55,49	24 (%61,5)	39 (%76,5)			

n: hasta sayısı. a: Mann-Whitney U Testi, b: Pearson Ki-kare Testi, c: Fisher'in Exact Testi. MR: Mean rank (sıra ortalaması). JTKN: Jeneralize tonik klonik nöbet. FPY: Fotoparoksizmal yanıt.). Hiç JTKN öyküsü olmayan 11 hasta JTKN sıklığı ile diğer parametreler; JTKN'siz kalınan en uzun süre ve diğer parametreler incelenirken değerlendirme dışı bırakıldı. *Kesin bilgi alınamayan hastalar toplamda eksiktir.

Tablo 4-8: Demografik ve klinik veriler ile remisyon grupları arasındaki ilişki

		Remisyon grubu n (%)	Nüks-remisyon grubu n (%)	Remisyonun olmadığı grup n (%)	P değeri
Epilepsi başlangıç yaşı	<10	17 (%30,9)	6 (%20)	6 (%42,9)	0,278 ^b
	≥10	38 (%69,1)	24 (%80)	8 (%57,1)	
Cinsiyet	Kadın	41 (%69,5)	23 (%76,7)	14 (%93,3)	0,158 ^b
	Erkek	18 (%30,5)	7 (%23,3)	1 (%6,7)	
Febril nöbet öyküsü	Var	9 (%15,8)	7 (%24,1)	2 (%14,3)	0,722 ^c
	Yok	48 (%84,2)	22 (%75,9)	12 (%85,7)	
Ailede epilepsi öyküsü	Var	28 (%49,1)	18 (%60)	11 (%73,3)	0,367 ^c
	Yok	29 (%50,9)	12 (%40)	4 (%26,7)	
Üç nöbet tipi birarada	Var	15 (%25,4)	17(%56,7)	8 (%53,3)	0,007^c
	Yok	44 (%74,6)	13(%43,3)	7 (%46,7)	
Migren	Var	19 (%33,3)	13 (%46,4)	6 (%50)	0,526 ^c
	Yok	38 (%66,7)	15 (%53,6)	6 (%50)	
Psikiyatrik komorbidite	Var	18 (%30,5)	11 (%36,7)	9 (%60)	0,159 ^c
	Yok	41 (%69,5)	19 (%63,3)	6 (%40)	
Self indüksiyon	Var	5 (%8,5)	9 (%30)	2 (%13,3)	0,055 ^c
	Yok	54 (%91,5)	21 (%70)	13 (%86,7)	
Konvulzif status epileptikus	Var	1 (%1,7)	2 (%6,7)	5 (%33,3)	0,003^c
	Yok	58 (98,3)	28 (%93,3)	10 (%66,7)	
Fokal nöbet özelliği	Var	15 (%25,4)	10 (%33,3)	4 (%26,7)	0,664 ^c
	Yok	44 (%74,6)	20 (%66,7)	11 (%73,3)	
FPY'ye eşlik eden klinik bulgu	Var	11 (%19,6)	12 (%44,4)	7 (%50)	0,033^c
	Yok	45 (%80,4)	15 (%55,6)	7 (%50)	

n: hasta sayısı. FPY: Fotoparoksizmal yanıt. c: Fisher'in Exact Testi; b: Pearson Ki-kare Testi *Kesin bilgi alınmayan hastalar toplamda eksiktir.

4.3.2. EEG Özellikleri ile Klinik Veriler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

Temel aktiviteye ait özelliklerin remisyon grupları arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı (**Tablo 4-9, p=0,007**). Temel aktiviteye karışan teta aktivitesi remisyon grubunda olan hiçbir hastada yoktu. Temel aktivite özellikleri ile diğer parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 4-9, p>0,05**). EEG deşarjları asenkron başlangıç-bitiş gösteren ve göstermeyen hastalar arasında en uzun nöbetsiz ve JTKN'siz kalınan süre açısından anlamlı fark saptandı (**Tablo 4-9, p=0,005; p=0,001**). EEG'de asenkroni görülmeyen hasta grubunda, nöbetsiz ve JTKN'siz kalınan en uzun süre için ortanca değer, EEG'de asenkroni görülen hasta grubuna göre anlamlı derecede uzundu. EEG'de fokal bulgusu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında nöbetsiz kalınan en uzun süre açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı. Fokal epileptik deşarjı olmayan hasta grubunda,

nöbetsiz kalınan en uzun süre için sıra ortalaması (MR: Mean rank), fokal epileptik deşarjı olan hasta grubuna göre anlamlı derecede uzun saptandı (**Tablo 4-9, p=0,036**) JTKN'siz kalınan en uzun süre açısından ise iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (**Tablo 4-9, p>0,050**). JTKN sıklığı açısından ise fokal EEG bulgusu olan hastaların, fokal EEG bulgusu olmayanlara göre daha fazla oranda JTKN sık olan grupta yer aldığı görüldü (**Tablo 4-9, p=0,033**). JTKN sıklığı yılda 1 ya da daha seyrek olan grupta EEG'de fokal bulgu olan hasta oranı %22,5 (n=9); JTKN sıklığı yılda birden fazla olan hasta grubunda fokal EEG bulgusu olan hasta oranı %43,6 (n=24) idi. Fokal EEG bulgusu olan ve olmayan hastalar arasında remisyon gruplarına dağılım açısından anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 4-10, p>0,050**). EEG'de multidiken, hızlı ritim-JPHA, ilaçla remisyon olan ve olmayan hastalar arasında, en uzun nöbetsiz ve JTKN'siz kalınan süre, JTKN sıklığı, remisyon gruplarına dağılım açısından anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 4-9, Tablo 4-10, p>0,050**).

Tablo 4-9: EEG bulguları ile remisyon süreleri ve JTKN sıklığı arasındaki ilişki

		En uzun JTKN'siz kalınan süre (n) MR	En uzun nöbetsiz kalınan süre (n) MR	JTKN sıklığı		P değeri	P değeri	P değeri
				≤1/yıl n (%)	>1/yıl n(%)			
EEG'de asenkron başlangıç-bitiş	Var	(24) 26,54	(25) 34,12	8 (%25,8)	16 (%32)	0,001^a	0,005^a	0,553 ^b
	Yok	(57) 47,09	(68) 51,74	23 (74,2)	34 (%68)			
EEG'de multidiken	Var	(70) 46,45	(79) 50,43	30(%76,9)	41 (%74,5)	0,731 ^a	0,078 ^a	0,792 ^b
	Yok	(23) 48,67	(27) 62,48	9 (%23,1)	14 (%25,5)			
EEG'de fokal bulgu	Var	(33) 41,14	(35) 45,01	9 (%22,5)	24 (%43,6)	0,096 ^a	0,036^a	0,033^b
	Yok	(61) 50,94	(72) 58,37	31 (%77,5)	31 (%56,4)			
EEG'de hızlı ritim	Var	(34) 46,68	(36) 46,63	16 (%44,4)	18 (%36,7)	0,195 ^a	0,522 ^a	0,473 ^b
	Yok	(50) 39,66	(61) 50,40	20 (%55,6)	31 (%63,3)			
EEG'nin ilaçla remisyonu	Var	(66) 44,92	(73) 54,58	25 (%62,5)	42 (%77,8)	0,245 ^a	0,420 ^a	0,106 ^b
	Yok	(27) 52,07	(32) 49,39	15 (%37,5)	12 (%22,2)			

n: Hasta sayısı. MR: Mean rank (sıra ortalaması) a: Mann-Whitney U Testi, b: Pearson Ki-kare Testi. JTKN: Jeneralize tonik klonik nöbet. FPY: Fotoparoksizmal yanıt. Hiç JTKN öyküsü olmayan 11 hasta JTKN sıklığı ile diğer parametreler; JTKN'siz kalınan en uzun süre ve diğer parametreler incelenirken değerlendirme dışı bırakıldı. *Kesin bilgi alınamayan hastalar toplamda eksiktir.

Tablo 4-10: EEG bulguları ile remisyon grupları arasındaki ilişki

	n (%)	Remisyon grubu	Nüks-remisyon grubu	Remisyonun olmadığı grup	P değeri
Temel aktivite özellikleri	Normal	58(%98,3)	25 (%83,3)	12 (%80)	0,023^c
	Alfa+ beta	1 (%1,7)	1 (%3,3)	1 (%6,7)	
	Alfa+teta	0 (%0)	4 (13,3)	2 (%13,2)	
EEG’de asenkroni	Var	11 (%22,4)	7 (%25,9)	7 (%50)	0,129 ^b
	Yok	38 (%77,6)	20 (%74,1)	7 (%50)	
EEG’de multidiken	Var	42 (%71,2)	23 (%79,3)	12 (%80)	0,626 ^b
	Yok	17 (%28,8)	6 (%20,7)	3 (%20)	
EEG’de fokal bulgu	Var	18 (%30,5)	9 (%31)	8 (%53,3)	0,231 ^b
	Yok	41 (%69,5)	20 (%69)	7 (%47,7)	
EEG’de hızlı ritm	Var	16 (%32)	9 (%31)	9 (%60)	0,111 ^b
	Yok	34 (%68)	20 (%69)	6 (%40)	
EEG’nin ilaçla remisyonu	Var	39 (%68,4)	21 (%72,4)	10 (%66,7)	0,904 ^b
	Yok	18 (%31,6)	8 (%27,6)	5 (%33,3)	

n: Hasta sayısı. c: Fisher’in Exact Testi; b: Pearson Ki-kare Testi. JPHA: Jeneralize paroksizmal hızlı aktivite. *Kesin bilgi alınamayan hastalar toplamda eksiktir.

4.3.3. FPY Saptanan Alt ve Üst Frekans Değerleri İle Prognostik Veriler ve Klinik Fotosensitivite Şiddeti Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

FPY saptanan alt ve üst frekans değerleri ile nöbetsiz ve JTKN’siz kalınan en uzun süre arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 4-11**, $p>0,050$). JTKN sıklığı yılda 1 ve daha seyrek olan hastalar ile JTKN sıklığı yılda 1’den fazla olan hastalar arasında FPY saptanan alt ve üst frekans değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu (Mann-Whitney U Testi, $p=0,633$; $p=0,054$).

Tablo 4-11: Son FPY saptanan yaş, FPY saptanan alt ve üst frekans değerleri ile remisyon süreleri arasında ilişki

		En uzun nöbetsiz kalınan süre	En uzun JTKN’siz kalınan süre
FPY saptanan alt frekans değeri	r	0,02	-0,08 ^e
	p	0,82	0,46 ^e
FPY saptanan üst frekans değeri	r	-0,1	-0,04 ^e
	p	0,34	0,69 ^e

e: Spearman Korelasyon Testi. r: korelasyon katsayısıFPY: Fotoparoksizmal yanıt. JTKN: Jeneralize tonik-klonik nöbet

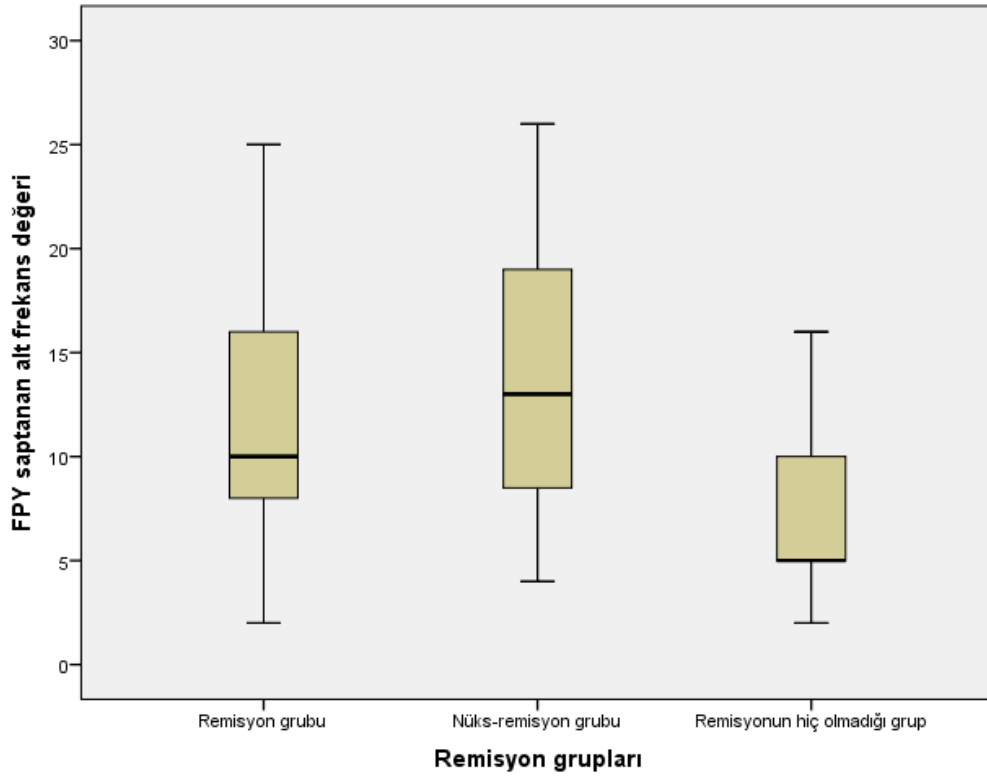
Remisyon grupları arasında FPY saptanan alt frekans değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı. Remisyonun hiç olmadığı hasta grubunda FPY saptanan alt frekans değeri için sıra ortalaması (MR: Mean rank), nüks-remisyon ve remisyon grubunda yer alan hastaların sıra ortalamasına göre anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 4-12, Şekil 4-9, $p=0,013$).

Tablo 4-12: FPY saptanan frekans değerleri ve frekans aralığı ile remisyon grupları ve fotosensitivite şiddeti arasındaki ilişki

	Remisyon Grupları			Fotosensitivite Şiddeti			P değeri	P değeri
	Remisyon Grubu (n) MR	Nüks-remisyon grubu (n) MR	Remisyonun olmadığı grup (n) MR	Klinik Fotosensitivite yok (n) MR	Işık uyarımlarıyla minör nöbet (n) MR	Işık uyarımlarıyla JTKN (n) MR		
FPY saptanan alt frekans değeri	(55) 50,26	(28) 54,59	(13) 27,92	(36) 57,67	(43) 49,83	(19) 33,29	0,013^d	0,010^d
FPY saptanan üst frekans değeri	(54) 51,48	(28) 37,29	(13) 56,62	(35) 49,17	(43) 48,86	(19) 49,00	0,040^d	0,999 ^d
FPY saptanan frekans aralığı	(52) 47,07	(25) 34,14	(13) 61,08	(35) 44,49	(43) 48,49	(19) 58,47	0,008^d	0,215 ^d

(n): Hasta sayısı. MR: Mean rank (sıra ortalaması). FPY: Fotoparoksizmal yanıt. d: Kruskal Wallis Testi

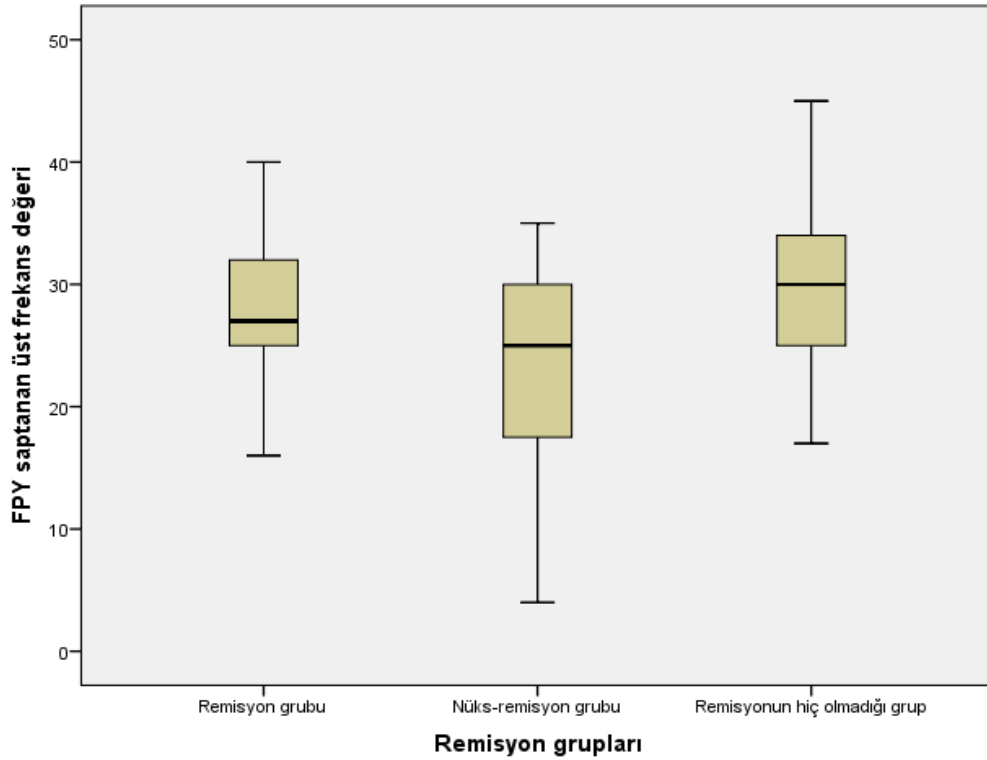
*Kesin bilgi alınamayan hastalar toplamda eksiktir.



Şekil 4-9: FPY saptanan alt frekans değeri ile remisyon grupları

FPY: Fotoparoksizmal yanıt. FPY saptanan alt frekans değeri, remisyonun hiç olmadığı grupta diğer seyir gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük saptandı

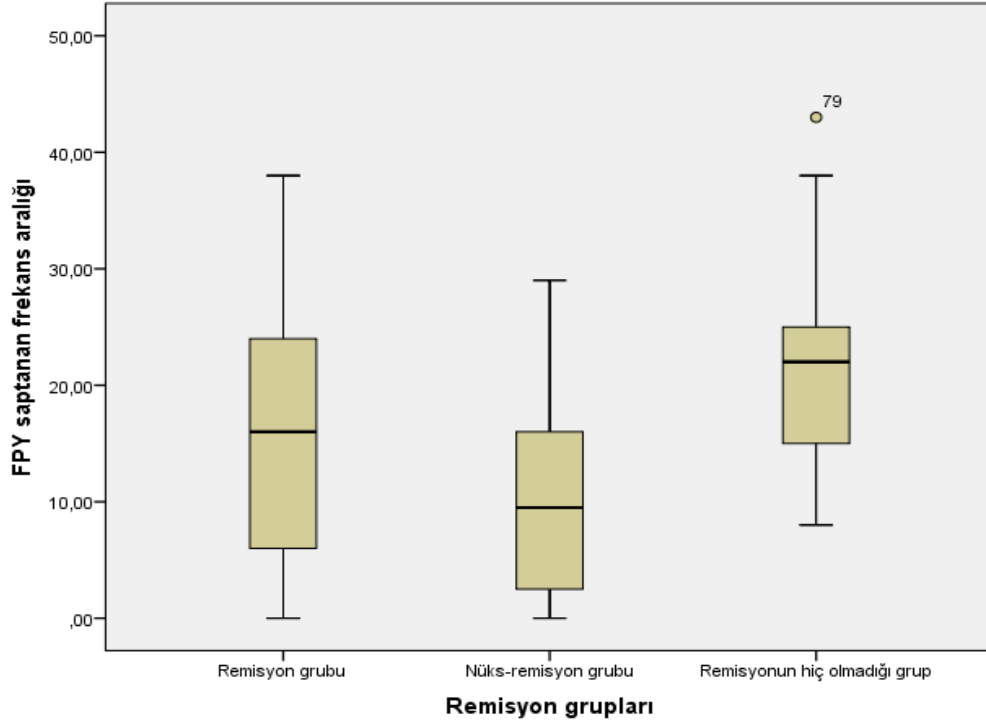
FPY saptanan üst frekans değeri açısından da remisyon grupları arasında anlamlı farklılık saptandı. Remisyonun hiç olmadığı hasta grubunda FPY saptanan üst frekans değeri için sıra ortalaması (MR: Mean rank) remisyon grubu ve nüks-remisyon ile seyreden hastaların sıra ortalamasına göre anlamlı derecede yüksekti (**Tablo 4-12, Şekil 4-10, p=0,040**).



Şekil 4-10: FPY saptanan üst frekans değeri ile remisyon grupları

FPY: Fotoparoksizmal yanıt. FPY saptanan üst frekans değeri, remisyonun hiç olmadığı grupta diğer seyir gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

FPY saptanan alt frekans değeri ile fotosensitivite şiddeti arasında anlamlı ilişki saptandı. Işık uyararı ile JTKN geçiren hasta grubunda FPY saptanan alt frekans değeri için sıra ortalaması (MR: Mean rank), klinik fotosensitivite olmayan ve ışık uyararı ile minör nöbet geçiren hasta grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (**Tablo 4-12, p=0,010**). FPY saptanan üst frekans değeri ile fotosensitivite şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 4-12, p>0,050**). FPY saptanan frekans aralığı (FPY saptanan üst frekans değerinden FPY saptanan alt frekans değeri çıkarılarak elde edilen rakamsal değer) açısından remisyon grupları arasında anlamlı farklılık saptandı. Remisyonun hiç olmadığı hasta grubunda FPY saptanan frekans aralığı için sıra ortalaması (Mean rank), remisyon grubu ve relaps-remisyon grubundaki hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (**Tablo 4-12, Şekil 4-11, p=0,008**).



Şekil 4-11: FPY saptanan frekans aralığı ile remisyon grupları

FPY: Fotoparoksizmal yanıt. FPY saptanan frekans aralığı, remisyon olmayan grupta diğer seyir gruplarına göre anlamlı düzeyde daha geniş saptandı

FPY saptanan frekans aralığı ile en uzun nöbetsiz ve JTKN'siz kalınan süre arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 4-11**, $p>0,050$). FPY saptanan frekans aralığı ile klinik fotosensitivite şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 4-11**, $p>0,050$).

4.4. TDAS Uygulanan İJE Hastalarının Demografik, Klinik Özellikleri ve TDAS Uygulaması Sonrası Epileptiform Deşarj Değişiklikleri

4.4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

İstanbul Tıp Fakültesi Epilepsi Polikliniği'nde takipli ve en az 2 EEG'sinde tip 4 FPY saptanan 11 İJE hastası TDAS çalışmasına dahil edildi. Hastaların tümü kadın, yaş ortalaması 31 ± 8 (21-48); epilepsi başlangıç yaşı 10 ± 4 (4-17), takip süresi 8 ± 7 (1-21) yıld. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 4.13**'te verilmiştir.

Bir hasta 1. TDAS sonrası, iki hasta 2. TDAS sonrası çalışmadan ayrıldı. Çalışmadan ayrılan üç hastaya ait veriler uygulama yapılan aşamaya kadar analizlere dahil edildi.

Tablo 4-13: TDAS çalışmasına alınan hastaların klinik ve demografik özellikleri

Hasta no	Cinsiyet	Epilepsi başlangıç yaşı	Uygulama sırasında yaşı	Takip süresi (yıl)	Epilepsi sendromu	Kullanmakta olduğu ANİ (mg/gün)	FPY saptanan EEG sayısı	Kranyal MRG
Hasta 1	K	11	36	21	JAE	LEV3000 +LTG350 +VPA750 +CBZ800	6	N
Hasta 2	K	7	36	3	GKMAE	LEV 3000 +VPA 500	3	N
Hasta 3	K	6	29	11	GKMAE	LEV 1000	4	N
Hasta 4	K	12	28	5	İJE-diğer	LEV 1500 + TPX 150	8	N
Hasta 5	K	6	21	1	GKMAE	LTG 200	2	N
Hasta 6	K	11	21	6	JAE	LTG 200	2	N
Hasta 7	K	17	31	10	JAE	LTG 200	7	N
Hasta 8	K	*	41	1	GKMAE	**	2	N
Hasta 9	K	11	21	4	İJE-JTKN	LEV 1500	3	N
Hasta 10	K	15	48	11	İJE-JTKN	OXC 450	5	N
Hasta 11	K	28	4	19	GKMAE	LTG 250	8	N

ANİ: Anti Nöbet İlaç, JAE: Juvenil Absans Epilepsi, GKMAE: Göz Kapağı Miyoklonili Absans Epilepsi, İJE-diğer: İdyopatik Jeneralize Epilepsi-diğer, İJE-JTKN: Jeneralize Tonik Klonik Nöbet İle İdyopatik Jeneralize Epilepsi, LEV: Levetirasetam, LTG: Lamotrijin, VPA: Valproik Asit, TPX: Topiramet, CBZ: Karbamazepin, OXC: Okskarbamazepin, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme. *8 nolu hastanın nöbet başlangıç yaşı bilinmiyor ve ** antinöbet ilaç almıyor.

4.4.2. Katodal, Anodal TDAS ve Sham Uygulaması Sonrası EEG'ler ile Bazal EEG'lerin Diken Dalga İndeksinin Karşılaştırılması

Diken dalga indeksi (DDİ) hesaplanırken, bazal EEG ve uygulamalar sonrası tüm EEG'ler iki ayrı deneyimli elektrofizyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Okuyucular arası uyumu test etmek için % 95 güven aralığı ile (95% CI) sınıf içi korelasyon katsayısı (Intra class correlation coefficient-ICC) kullanıldı. Diken dalga indeksi için verilen skorların bağımsız okuyucular arası uyum düzeyinin 0,84-1,00 arasında ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı mükemmel bir uyum gösterdiği saptandı ($p < 0,050$).

Bazal EEG'de hiperventilasyon, 5 dk'lık rutin çekim ve 5 dk'lık İFS uygulanarak yapılan çekim ve TDAS uygulaması sonrası 5 dk'lık rutin ve 5 dk'lık İFS uygulanarak yapılan EEG çekimleri sonrası iki okuyucu arası DDİ skorları arası uyum **Tablo 4-14**'te verilmiştir.

Tablo 4-14: Diken dalga indeksi hesaplanırken iki elektrofizyoloji uzmanı arasında güvenilirlik değerlendirmesi

	ICC	% 95 Güven Aralığı		p
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Bazal EEG rutin DDİ	0,99	0,97	1,00	0,01*
Bazal EEG HV DDİ	0,99	0,97	1,00	0,01*
Bazal EEG İFS DDİ	1,00	0,99	1,00	0,01*
Sham rutin DDİ	0,99	0,97	1,00	0,01*
Sham İFS DDİ	1,00	1,00	1,00	0,01*
Katodal TDAS rutin DDİ	0,84	0,37	0,96	0,01*
Katodal TDAS İFS DDİ	1,00	0,99	1,00	0,01*
Anodal TDAS rutin DDİ	0,96	0,80	0,99	0,01*
Anodal TDAS İFS DDİ	0,98	0,91	1,00	0,01*

ICC: Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı * $p \leq 0,01$. EEG: Elektroensefalografi, DDİ: Diken dalga indeksi,

HV: Hiperventilasyon, İFS: İntermittan fotik stimülasyon

Bazal EEG, katodal ve anodal TDAS uygulaması sonrası rutin çekim ve İFS uygulaması sırasında EEG'de ortalama DDİ ve standart sapma ($DDİ \pm SD$) değerleri **Tablo 4-15** ve **Tablo 4-16**'da verilmiştir.

Tablo 4-15: Bazal EEG ve sham uygulama sonrası EEG'lerde ortalama diken dalga indeksi

Hasta No	Bazal EEG Rutin DDİ (ort \pm SD)	Bazal EEG İFS DDİ (ort \pm SD)	Sham Sonrası EEG Rutin DDİ (ort \pm SD)	Sham Sonrası EEG İFS DDİ(ort \pm SD)
1	2,40 \pm 3,91	3,75 \pm 4,35	0	0
2	0 \pm 0	3,60 \pm 4,16	0	0
3	0 \pm 0	1,85 \pm 3,67	1,25 \pm 1,50	2,00 \pm 1,63
4	4,00 \pm 1,22	12,00 \pm 3,74	9,40 \pm 3,71	2,00 \pm 1,63

5	1,80 ± 2,17	5,40 ± 3,36	1,60 ± 3,58	2,71 ± 2,87
6	0	36,33 ± 13,65	0	5,75 ± 4,35
7	0	3,40 ± 1,67	8,80 ± 8,93	18,07 ± 17,59
8	0	10,38 ± 12,72	0	0,57 ± 0,79
9	0,60 ± 1,34	6,50 ± 6,40	0	0,25 ± 0,50
10	0	4,16 ± 5,04	0	0,33 ± 0,82
11	1,80 ± 2,49	5,25 ± 3,20	0,80 ± 0,84	6,80 ± 4,32

DDİ: Diken dalga indeksi, ort: ortalama, SD: standart sapma. İFS: İntermittan fotik stimülasyon

Tablo 4-16: Katodal ve anodal TDAS uygulaması sonrası EEG'lerde diken dalga indeksi

	Katod uygulama sonrası EEG rutin DDİ (ort ± SD)	Katod uygulama sonrası EEG İFS DDİ (ort ± SD)	Anod uygulama sonrası EEG rutin DDİ (ort ± SD)	Anod uygulama sonrası EEG İFS DDİ (ort ± SD)
1	3,40 ± 3,78	2,00 ± 2,74	0,20 ± 0,45	0,25 ± 0,50
2	3,60 ± 4,98	0,50 ± 0,58		
3	3,75 ± 3,30	3,33 ± 2,94		
4	2,00 ± 1,22	13,00 ± 10,82	7,40 ± 3,78	8,60 ± 4,56
5	0	3,42 ± 0,98	0	1,20 ± 1,64
6	0	19,28 ± 12,88	0,60 ± 0,89	7,20 ± 5,17
7	0	0,80 ± 1,79	0,80 ± 1,79	0,20 ± 0,45
8	0,80 ± 1,79	0,75 ± 0,96	0	5,50 ± 8,80
9	0	0,66 ± 1,21	0,60 ± 0,89	0,30 ± 0,58
10	0,60 ± 1,34	3,66 ± 4,13	1,00 ± 1,73	0

DDİ: Diken dalga indeksi, ort: ortalama, SD: standart sapma. İFS: İntermittan fotik stimülasyon. 11 nolu hastaya katodal ve anodal TDAS uygulaması yapılamadığından tabloda yer verilmedi.

Katodal ve anodal TDAS uygulaması sonrası, 5 dk'lık rutin çekim ve 5 dk'lık İFS uygulaması sırasında, sofistike güven aralığı formülüne göre bazal EEG ve sham sonrası EEG'ye göre DDİ değişiklikleri **Tablo 4-17** ve **Tablo 4-18**'de gösterilmiştir.

Tablo 4-17: Beş dakikalık, göz açma-kapama komutu ile yapılan EEG çekimleri sırasında görülen epileptiform deşarj ortalamalarının karşılaştırılması

<i>Hasta no</i>	Sham sonrası EEG-Bazal EEG	Katodal uygulama sonrası EEG-Bazal EEG	Anodal uygulama sonrası EEG-Bazal EEG	Katodal uygulama sonrası EEG-Sham sonrası EEG	Anodal uygulama sonrası EEG-Sham sonrası EEG-
<i>Hasta 1</i>	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Artış	Artış
<i>Hasta 2</i>	Fark yok	Artış	*	Artış	*
<i>Hasta 3</i>	Artış	Artış	*	Fark yok	*
<i>Hasta 4</i>	Artış	Fark yok	Artış	Azalma	Fark yok
<i>Hasta 5</i>	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok
<i>Hasta 6</i>	Fark yok	Fark yok	Artma	Fark yok	Artma
<i>Hasta 7</i>	Artma	Fark yok	Artma	Fark yok	Fark yok
<i>Hasta 8</i>	Fark yok	Artma	Fark yok	Artma	Fark yok
<i>Hasta 9</i>	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Artma
<i>Hasta 10</i>	Fark yok	Artma	Artma	Artma	Artma
<i>Hasta 11</i>	Fark yok	*	*	*	*
Toplam	3↑ 8Ø	4↑ 6Ø	4↑ 4Ø	4↑ 1↓ 5Ø	4↑ 4Ø

*: uygulama yapılmadı, ↑ : diken dalga indeksinde artış, ↓: diken dalga indeksinde azalma Ø: diken dalga indeksinde fark yok

Uygulama sonrası 5 dakikalık rutin EEG çekimlerinde, 3 hastada sham sonrası EEG ile bazal EEG karşılaştırıldığında DDİ'nde anlamlı fark yokken, katodal TDAS uygulaması sonrası bazal EEG ve sham'a göre DDİ'nde artış görüldü. 2 hastada ise sham sonrası EEG ile bazal EEG arasında DDİ açısından anlamlı fark yokken, anodal TDAS sonrası EEG'de sham sonrası EEG ve bazal EEG'ye göre DDİ'nde artış saptanmadı. Bu

hastalardan biri aynı zamanda katodal TDAS ile sham sonrası ve bazal EEG'ye göre DDİ'nde artış görülen (3 hasta) hastalardan biriydi.

Tablo 4-18: Beş dakikalık İFS sırasında yapılan EEG çekimi sırasında görülen epileptiform deşarj ortalamalarının karşılaştırılması

<i>Hasta no</i>	Sham uygulama sonrası İFS EEG- Bazal İFS EEG	Katodal uygulama sonrası İFS EEG- Bazal İFS EEG	Anodal uygulama sonrası İFS EEG- Bazal İFS EEG	Katodal İFS EEG- Sham İFS EEG	Anodal İFS EEG- Sham İFS EEG-
<i>Hasta 1</i>	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Artış	Artış
<i>Hasta 2</i>	Fark yok	Fark yok	*	Artış	*
<i>Hasta 3</i>	Fark yok	Fark yok	*	Fark yok	*
<i>Hasta 4</i>	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok
<i>Hasta 5</i>	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok
<i>Hasta 6</i>	Azalma	Fark yok	Azalma	Artış	Fark yok
<i>Hasta 7</i>	Artış	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok
<i>Hasta 8</i>	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Artış
<i>Hasta 9</i>	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok
<i>Hasta 10</i>	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Artış	Fark yok
<i>Hasta 11</i>	Fark yok	*	*	*	*
Toplam	1↑; 1↓; 9 0	10 0	1 ↓;7 0	4 ↑; 6 0	2 ↑;6 0

İFS: intermitten fotik stimülasyon, uygulama yok* 0: Değişiklik yok

Bazal EEG ve TDAS uygulamaları sonrası EEG'lerde FPY saptanan frekans değerleri ve frekans aralıkları **Tablo 4-19**'da verilmiştir.

Tablo 4-19: FPY saptanan frekans aralıkları

	Bazal EEG	Sham uygulama	Katodal TDAS	Anodal TDAS
<i>Hasta 1</i>	20 Hz	**	25-30 Hz	30 Hz
<i>Hasta 2</i>	10-20 Hz	**	5-30 Hz	*
<i>Hasta 3</i>	5-34 Hz	10-30 Hz	4-30 Hz	*
<i>Hasta 4</i>	2-29 Hz	6-30 Hz	5-30 Hz	4-30 Hz
<i>Hasta 5</i>	5-35 Hz	13-30 Hz	13-30 Hz	15-27 Hz
<i>Hasta 6</i>	7-40 Hz	9-11Hz	9-28 Hz	9-30 Hz
<i>Hasta 7</i>	10-22 Hz	5-33 Hz	10 Hz	10 Hz
<i>Hasta 8</i>	10-25 Hz	10-30 Hz	9-20 Hz	9-10 Hz
<i>Hasta 9</i>	10-21 Hz	10 Hz	25-30 Hz	5 Hz
<i>Hasta 10</i>	9-30 Hz	15 Hz	10-30 Hz	**
<i>Hasta 11</i>	5-43 Hz	10-35 Hz	*	*

*: uygulama yapılmadı, **:fotoparoksizmal yanıt görülmedi

Çalışma boyunca hiçbir hastada ciddi yan etki görülmedi. Yalnızca bir hastada katodal uyarım sırasında kaşıntı, ciltte kızarıklık şeklinde geçici yan etki görüldü. Hastaların hiçbirinde uygulama sırasında ve uygulamayı takiben ilk 3 haftada nöbet artışı görülmedi. İlk uygulamayı (sham) takiben çalışmadan ayrılan 11 nolu hasta, uygulamayı takiben kendini kötü hissetti, bu uygulamanın nöbetini tetiklediğini söyledi; ancak klinik olarak nöbet gözlenmedi. İki hasta uygulamalar sonrası herhangi bir değişiklik bildirmedi. Sekiz hasta olumlu geribildirimde bulundu. En iyi gelen uygulama dört hastada sham, iki hastada katodal; iki hastada anodal TDAS uygulaması olarak bildirildi.

5. TARTIŞMA

5.1. En Az 10 Yıl Takipli Fotosensitif İJE Hastalarının Prognoz Özellikleri

Fotosensitif epilepsilerin prognozuna dair, eski tarihli ve az sayıda, aile öyküsü, FPY'nin persiste etmesi vb. gibi kısıtlı sayıda değişkenin prognostik değerini araştıran çalışmalar vardır¹⁸³. Bu çalışmada yeni önerilen prognoz sınıflaması, en uzun nöbetsiz ve JTKN'siz kalınan süre ve JTKN sıklığını ana sonlanım noktası olarak kabul edip, daha fazla sayıda değişkenin prognostik anlamını değerlendirdik. EEG'sinde FPY saptanan, 10 yıl ve üzeri takipli, 108 İJE hastasının klinik ve EEG özelliklerini retrospektif olarak incelediğimiz bu çalışmamızda bazı önemli ve yeni sonuçlara ulaştık: Üç nöbet tipinin birlikte varlığı, fokal nöbet özelliği, konvulzif status epileptikus varlığı, self indüksiyon, FPY'ye eşlik eden klinik bulgu varlığı, EEG deşarjlarında asenkroni ve fokal bulgu varlığı, FPY saptanan alt frekans sınırının düşük, üst frekans sınırının yüksek olması, FPY saptanan alt ve üst frekanslar arası aralığın geniş olmasını kötü prognostik faktörler olarak saptadık. Literatürde önerilen yeni epilepsi seyir tipi sınıflamasına göre, hastaların %6'sı erken remisyona; %49'u geç remisyona, %28'i nüks-remisyona; %14'ü remisyona girmeyen grupta yer alıyordu.

Fotosensitif 108 İJE hastasının 80'i (%74,1) kadın, 28'i (%25,9) erkekti. Harding ve Jeavons FPY prevalansını kadınlarda 2,5 kat daha fazla bildirmişlerdir⁵⁷. Başka çalışmalarda da kadın cinsiyetin fotosensitivite için bir risk olduğu ve K/E oranı 3/1 olarak bildirilmiştir^{36,90}. Literatürle uyumlu şekilde çalışma grubumuzda K/E oranı yaklaşık 3/1'di. Kadın cinsiyet baskınlığının mekanizması hormonal etkiler, Y kromozomunun koruyucu etkisi ve genetik nedenlere bağlı (2 X kromozomu taşıyor olmak) olabileceği şeklinde açıklanmaya çalışılsa da tam olarak netlik kazanmamıştır³⁴. Bu bağlamda prognoz açısından da cinsiyetler arası bir farklılık olabileceği düşünülebilir. Ancak çalışmamızda remisyona giren hastaların dağılımı ve en uzun nöbetsiz kalınan süreler açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmalar arasında farklılıklar olmakla birlikte en yüksek fotosensitivite prevalansı JME'de (%30-90), ÇÇAE'de (%18), İJE-JTKN (%13), JAE'de (%8) olarak bildirilmiştir¹⁸. Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde hastaların büyük çoğunluğunu JME'ler oluşturuyordu, takiben JAE, GKMAE, İJE-JTKN ve diğerleri geliyordu. Çoğunlukla yetişkin hastaların takip edildiği bir merkez olduğundan ÇÇAE hastalarının oranı daha düşüktü.

Fotosensitivinin prognozunun daha çok altta yatan sendromun prognozuna bağlı olduğu düşünülmektedir¹⁸⁴. Bu açıdan bakıldığında grubumuzda, sendromların remisyon gruplarına göre dağılımı çoğunlukla heterojendi; dikkati çeken özellik olarak ÇÇAE ve JAE'li hastaların hiç birisi erken remisyon grubunda yer almıyordu. Baykan ve ark. fotosensitif olarak tetiklenen absansların remisyonu girmeyeceğini bildirmişlerdir⁸. Her ne kadar JAE ve ÇÇAE'li hastalarımızın tamamı remisyonu girmeyen grupta yer almasa da, hiç birinin erken remisyon grubunda yer almaması Baykan ve ark. çalışmasını destekler nitelikteydi. İJE'lerin diğer epilepsi sendromlarına göre daha iyi seyirli oldukları bilinmektedir¹⁸⁵. Bu bilgi ile uyumlu şekilde hiçbir hastamız kötüleşen seyir grubunda yer almıyordu. Ancak İJE'ler içerisinde de %7-12 oranında hastada dirençli seyir görülebilmektedir¹⁸⁶. Üçüncü basamak bir epilepsi merkezinde yapılan uzun takipli retrospektif bir çalışmada, 199 İJE'li hastada en sık görülen seyir tipinin nüks-remisyon olduğu ve %14,6 oranında hastanın persistan ANİ direnci olduğu bildirilmiştir¹⁸⁷. Daha önceki çalışmalarda fotosensitif epilepsiler için nüks-remisyonla giden seyirden hiç bahsedilmemiştir. Bu çalışmada hastaların büyük çoğunluğunun geç remisyon grubunda yer aldığını; ancak aslında bu grup içerisinde yer alan hastaların bir çoğunun başlangıçta nüks-remisyon grubunda yer aldıklarından, ana seyir tipinin nüks-remisyon olduğunu gördük. Fotosensitif İJE'ler için erken remisyon oldukça düşük orandaydı; bu bulgu fotosensitivitenin yaşla azalan bir özellik olması ile ilişkili olabilir. Remisyonu girmeyen hasta oranı ise dirençli İJE oranı ile benzerdi. Bu durum hem İJE, hem de fotosensitivitenin hala tam olarak açıklanamayan karmaşık poligenik özelliğinin farklı fenotiplerle karakterize olmasına bağlı olabilir^{59,188}.

İJE'lerde ilaç direnci yaklaşık %18 oranında bildirilmiştir¹⁸⁹. FPY saptanan ve saptanmayan hastalar arasında ilaç direnci açısından farklılık saptanmamıştır^{102,190}. İlaç direnci İJE'lerde daha az görüldüğünden ve daha çok fokal epilepsiler için önemli bir prognostik sonlanım noktası olduğundan biz çalışmamızda özellikle ilaç direncini değerlendirmedik. Medikal tedavi özellikleri açısından son kontrolde hastaların %15,7'si 2'li ANİ kombinasyonu, %1,9'u 4'lü ilaç kombinasyonu alıyordu. İlaç direnci kriterlerine göre değerlendirmesek de hastaların %18'i son kontrolde 2 ve üzeri sayıda ANİ'ye ihtiyaç duyuyordu. Takip boyunca hastaların %77,8'i en az 1 yıl nöbetsizliği takiben, en az bir kez nüks yaşamıştı ve en sık nüks sebebi ilaç kesimiydi. En sık nöbet tetikleyici çevresel ışık uyaran ise TV, bilgisayar ve cep telefonu gibi elektronik aletler ve takiben güneş ışığıydı.

Epilepsi başlangıç yaşının erken olması bir çok epilepsi çalışmasında kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir¹⁹⁰⁻¹⁹². Cerulli ve ark. İJE hastaları ile yaptıkları uzun takip çalışmasında nöbet başlangıç yaşı 20 yaş üzerinde olan hastaların, nöbet başlangıç yaşı 20 yaş altı olan hasta grubuna göre daha fazla oranda erken remisyona girdiklerini bildirmişlerdir¹⁹³. Bizim çalışmamızda epilepsi başlangıç yaşı 10 yaş ve altı olan hastalar ile 10 yaş üzeri olan hastalar arasında en uzun nöbetsiz ve en uzun JTKN'siz kalınan süreler ve yer aldıkları remisyon grubu açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu verilere göre epilepsi başlangıç yaşının erken olmasının fotosensitif İJE grubu için prognostik anlamı yoktu. Bu durum erişkin epilepsilerin ağırlıklı izlendiği merkezimizde çok erken epilepsi başlayan fotosensitif hastaların az olmasına bağlı olabilir.

Ailede epilepsi öyküsü varlığı bazı çalışmalarda kötü prognostik faktör olarak bildirilmişken bazı çalışmalarda prognostik anlamı olmadığı saptanmıştır^{185,187}. Bizim çalışmamızda ailede epilepsi öyküsü varlığının fotosensitif İJE grubu için prognostik anlamı yoktu. Genel olarak fotosensitivitenin yaşla azaldığı bilinse de aile öyküsü olanlar ve olmayanlar arasında prognoz açısından farklı seyredeceği de bildirilmiştir³⁶. Verrotti ve ark. ise fotosensitif epilepsili hastalarda yaptığı prognoz çalışmasında, ne ailede epilepsi öyküsünün ne de ailede fotosensitivite varlığının VPA yanıtını etkilemediğini bildirmişlerdir¹⁸³. Benzer şekilde çalışmamızda ailede FPY olan ve olmayan hastalar arasında prognoz açısından farklılık yoktu. Ancak bu durum çalışmamızın retrospektif özelliği nedeni ile kısıtlı sayıda hastanın aile bireylerinde EEG çekimi yapılmış olmasına bağlı olabilir.

Febril nöbet öyküsü de İJE'lerde ilaç direnci ile ilişkili, kötü prognostik bir faktör olarak bildirilmiştir^{187,194}. Çalışmamızda febril nöbet öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında en uzun nöbetsiz kalınan süre ve remisyon grupları açısından farklılık yokken; febril nöbet öyküsü olanlarda en uzun JTKN'siz kalınan süre daha uzundu. Bu farklı sonuç febril nöbet öyküsü olan hastaların ailelerinin erken teşhis ve tedavi uyumu konusunda hassasiyet geliştirmiş olmalarına bağlı olabilir.

Üç nöbet tipinin (miyokloni, absans, JTKN) birlikte varlığı, İJE'lerin büyük bir grubunu oluşturan JME'ye yönelik bir çok prognoz çalışmasında kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir^{97,195}. Benzer şekilde İJE'ye yönelik uzun takip çalışmalarında birden fazla nöbet tipinin birlikte varlığı kötü prognozla ilişkilendirilmiştir^{187,190}. Bizim çalışmamızda üç nöbet tipi bir arada olan hastalarda, nöbetsiz kalınan en uzun süre, üç nöbet

tipi bir arada olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha kısaydı. Nüks-remisyon grubu ve remisyonun hiç olmadığı grupta ise üç nöbet tipinin birlikte olduğu hasta oranı, üç nöbet tipinin birlikte olmadığı hasta oranına göre fazlaydı. Dolayısıyla fotosensitif İJE'ler için de üç nöbet tipinin birlikte varlığı kötü prognostik faktör olarak saptandı.

Epilepsi ve başağrısı arasındaki yakın ilişki tüm epilepsi fenotipleri için geçerlidir. Glutamaterjik, serotonerjik, dopaminerjik yolaklar ve iyon kanalı fonksiyonlarında etkilenim, kortikal yayılan depresyon gibi her iki hastalık için de ortak mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. Ayrıca epilepsi ve migrenin ortak genetik komponent taşıdıklarına dair güçlü veriler vardır¹⁹⁶. Kortikal eksitabilite değişikliği de migren ve epilepsi için ortak bir yol olup fotosensitivite bunun bir göstergesi olabilir¹⁹⁷. Fotosensitivitenin kadınlarda daha baskın olmasına benzer şekilde, migren de kadın cinsiyette yaklaşık 4 kat daha fazladır^{57,198}. Farklı çalışmalarda epilepsi ve migren birlikteliği %20-44 oranında değişmektedir¹⁹⁹⁻²⁰¹. Çalışmamızda, migren-epilepsi birlikteliği için literatürden farklı olarak, genel epilepsi popülasyonundan farklı olarak, fotosensitif epilepsili bir hasta grubunda bu oranı %39,6 bulduk; literatürle uyumlu şekilde bizim grubumuzda da kadın cinsiyette migren birlikteliği daha fazlaydı. Ancak bu birlikteliğin prognostik anlamı olmadığını gördük.

Psikiyatrik komorbidite bir çok JME çalışmasında kötü prognozla ilişkili olarak saptanmıştır^{89,202,203}. Bununla birlikte metanalizlerde psikiyatrik komorbiditenin kötü nöbet kontrolünün bir sonucu olabileceği ya da tedavi uyumsuzluğu için bir faktör olabileceği vurgulanmıştır²⁰³. Cerulli ve ark. İJE'de psikiyatrik komorbidite oranını %18,6 oranında saptamışlar ve tedavi direnci ile herhangi bir ilişki bildirmemişlerdir¹⁸⁷. Kliniğimizde temporal lob epilepsi (TLE) ve İJE'lerde yapılan başka bir çalışmada psikiyatrik komorbidite oranı TLE'de %76, İJE'de %48,1 oranında bulunmuştur²⁰⁴. Bu çalışmada aynı klinikte izlenen fotosensitif İJE'li grupta psikiyatrik komorbidite oranını daha düşük saptadık ve literatürdeki bir çok çalışmadan farklı olarak psikiyatrik komorbiditeyi kötü prognozla ilişkili bulmadık. Bu durum psikiyatrist tanısı olmayan anksiyete bozukluğu vb. gibi daha hafif form psikiyatrik bozuklukları dahil etmemize ve psödo-direnç düşünülen hastaları analiz dışı bırakmamıza bağlı olabilir.

Fotosensitif epilepsili hastaların yaklaşık %10'u self indüksiyon davranışı sergilerler³. Hastalar bir ışık kaynağına bakarak, ellerini yüzlerine götürüp el sallama hareketi ile absans, göz kapağı miyoklonisi, bazen de JTKN şeklinde nöbetlerini tetiklerler. Bu tablo hastaların güneşe bakma davranışı ve yüzlerini güneşe çevirmesi nedeni ile

“ayçiçeği-günebakan sendromu” olarak adlandırılmıştır²⁰⁵. Diğer fotosensitif nöbetlerin aksine, tedaviye uyum sağlansa bile self indüksiyon varlığında nöbetlerin tedaviye dirençli olduğu bildirilmiştir^{118,206}. Covanis, GKMAE’de VPA’ya yanıt oranı %75’ken, self indüksiyon varlığında bu oranın %40’a düştüğünü bildirmiştir¹¹⁸. Geçmiş yıllarda self indüksiyona yönelik kliniğimizde yapılan bir çalışmada, fotosensitif epilepsili 13 hastadan 9’unun prognoz açısından takibi yapılabilmış ve 4’ünün kötü seyrettiği izlenmiştir²⁰⁷. Son yıllarda yapılan bir çalışmada Barnett ve ark., self indüksiyonun geniş spektrumlu ANİ’lere ve koruyucu önlemlere rağmen dirençli bir tablo olduğuna, nöbet kontrolü için eşlik eden psikiyatrik komorbidite ve yeni tedavi seçeneklerine odaklanmak gerektiğine dikkat çekmişlerdir²⁰⁸. Fotosensitif İJE’li grubumuzda self indüksiyon oranı yaklaşık %15’di. Hastaları dahil ederken el sallama davranışını zorunlu kriter olarak kabul etmedik; ışık kaynağına güçlü bir şekilde çekilme hissi ve haz duymanın da self indüksiyonun farklı bir fenotipi olduğunu göz önünde bulundurduk. Literatürle uyumlu şekilde self indüksiyon varlığını kötü prognostik faktör olarak saptadık. Prognoz grupları açısından fark olmasa da; self indüksiyon öyküsü olan hastaların büyük çoğunluğunun JTKN sık olan grupta yer aldığını gördük.

Konvulzif status epileptikusun İJE’lerde oldukça nadir görüldüğü; fokal ve semptomatik epilepsilerde görülen status epileptikus tablolarına göre tedaviye yanıtın daha iyi olduğu bildirilmiştir. JME’lerde nadiren miyoklonik status görülebilir, JTKN statusu ise çok daha nadirdir; İJE’lerde NKSE formları konvulzif status epileptikusa oranla görece daha sık görülebilir²⁰⁹. Oğuz-Akarsu ve ark. JME hastalarında status epileptikus oranını %3,8 olarak bildirmişlerdir. Bu hastalardan 1’i NKSE, 4’ü miyoklonik status ve 1’i JTKN status epileptikus vakası olarak bildirilmiştir ve status epileptikus varlığı ilaç direnci için bir risk faktörü olarak saptanmamıştır⁸⁶. Gomez ve ark.’nın çalışmasında ise aksine status epileptikus varlığı kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir¹⁹⁰. Çalışmamızda da az sayıda (8) hastada konvulzif status epileptikus öyküsü vardı, literatürden farklı olarak JTKN statusu, miyoklonik statusa göre fazlaydı (5/3) ve konvulzif status epileptikus varlığı kötü prognozla ilişkiliydi. NKSE olan 3 hasta, GKMAE tanılı olup absans status epileptikus öyküsü vardı ve 2’si geç remisyon; 1’i relaps-remisyon grubunda yer alıyordu.

Fokal semiyolojik özellikler İJE’lerde yaklaşık %35 oranında görülebilir ve tanıyı dışlatmaz. Nörogörüntüleme çalışmalarında jeneralize diken dalga deşarjları sırasında talamusla birlikte korteksin de rolü olduğu, hatta korteksin fokal olarak daha önce aktive

olduğu bildirilmiştir^{210,211}. Fotosensitif hastalarda oksipital korteks tutulumunun, ilk olarak görsel semptomlara, göz-baş deviasyonuna; takiben motor alanlara yayılımla birlikte diğer nöbet fenomenlerinin eklenmesine yol açtığı düşünülmektedir²¹². Artık genetik jeneralize epilepsiler başlığı altında, “göz kapağı miyoklonili epilepsi” adı ile yer alan GKMAE’ler için, önceki çalışmalarda “okspital başlangıçlı jeneralize epilepsi” ifadesi önerilerek sistem epilepsisi vurgusu yapılmıştır^{213,214}. JME hastalarında fokal semiyolojik özelliklerin VPA direnci ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir²¹⁵. Bartolomei ise ÇÇAE ve JAE’ ler ile yaptığı çalışmada fokal nöbet özelliğinin prognostik değeri olmadığını bildirmiştir²¹⁶. Baykan ve ark. da benzer şekilde JME’li hastalarda fokal semiyolojik ve EEG özelliklerinin prognostik anlamı olmadığını saptamışlardır¹⁹⁵. Çalışmamızda semiyolojik olarak fokal nöbet özelliği olan hasta oranı literatüre göre daha az olup, yaklaşık %27 oranındaydı. Fokal nöbet özelliği olan ve olmayan hastalar arasında remisyon grupları açısından fark yoktu; ancak JTKN sıklığı bu grupta daha fazlaydı.

Çin’de yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada, 72’si epilepsi ve 1’i migren tanılı 73 hastanın 21’inde (%28,8) FPY’ye eşlik eden klinik bulgu izlenmiştir; 9 hastada miyokloni, 2 hastada göz kapağı miyoklonisi, 1 hastada absans, 1 hastada JTKN, 1 hastada fokal nöbet, 1 hastada sekonder jeneralize nöbet görülmüştür²¹⁷. Rutin EEG’de yan etkilerin değerlendirildiği başka bir çalışmada, 16 fotosensitif hastanın 5’inde (%31,2) FPY’ye eşlik eden klinik bulgu izlenmiştir²¹⁸. Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde %29,7 oranında hastada FPY’ye eşlik eden klinik bulgu vardı. FPY’ye en sık eşlik eden klinik bulgu miyokloni olmak üzere; %83 minör nöbet, %10 JTKN görüldü ve %7 oranında hastada subjektif duyumsama tarif edildi. Çalışmamızda FPY’ye eşlik eden klinik bulgu varlığını kötü prognozla ilişkili saptadık. Daha önce JME’lerde yapılan, en az 3 yıllık bir takip çalışmasında, tanı anında çekilen EEG’de epileptiform deşarj ve klinik nöbet kaydı varlığının daha şiddetli hastalığa işaret ettiği bildirilmiştir⁹⁷. Bu sonuç bizim bulgumuza kısmen benzemekle birlikte, bildiğimiz kadarı ile literatürde bizim çalışmamız dışında, uzun takipli bir çalışmada FPY’ye eşlik eden klinik bulgu varlığının kötü prognozla ilişkisini bildiren başka çalışma yoktur.

EEG özelliklerinin İJE’lerde prognostik değeri tartışmalıdır ve farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir²¹⁹. Birkaç uzun takip çalışmasında JME’lerde ilk tanısal EEG’nin erkenden normale dönmesi iyi prognostik faktör olarak bildirilmiş ancak sonraki çalışmalarda bu bilgi desteklenmemiştir⁸⁹. Bu çalışmada ilk tanısal EEG’nin normale

dönmesini değerlendirmedik ancak tüm takip boyunca herhangi bir zamanda normal EEG olup olmadığına baktık. Herhangi bir zamanda EEG'si normal olan hastalar ile EEG'si hiç normale dönmeyen hastalar arasında prognoz açısından fark yoktu. Temel aktivite açısından tüm hastaların İJE ile uyumlu şekilde temel aktiviteleri normal olup sadece 6 hastada alfa aktivitesine karışan teta frekansında yavaş dalgalar izlendi. Bu hastaların hiç birinde PME düşündürülen özellikler yoktu. Bu hastaların hiç birisi remisyon grubunda yer almıyordu; 4'ü nüks-remisyon, 2'si remisyonun olmadığı gruptaydı. Temel aktivite açısından alfa dalgalarına eşlik eden teta varlığında fotosensitif İJE'ler için remisyon girme olasılığı bu hastalarda daha düşük olabilir.

Uykuda multidiken varlığı, ÇÇAE ve JAE'de ANİ direnci ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur²¹⁶. Gomez ve ark.'da benzer şekilde İJE'lerde multidiken varlığını kötü prognostik faktör olarak bildirmiştir¹⁹⁰. Başka bir çalışmada 24 saat video-EEG incelemesi ile İJE'lerde EEG özelliklerinin prognostik değeri araştırılmış ve multidiken, multidiken-dalga yoğunluğunun remisyon süresi ile ters orantılı olduğu saptanmış ve kötü prognostik faktörler olarak bildirilmiştir²¹⁹. Çalışmamızda multidiken varlığını uyku ve uyanıklık EEG'lerine göre ayırarak ya da, yoğunluğuna göre inceleyemedik; multidiken, multidiken-dalga varlığı ile prognoz parametreleri arasında ilişkiyi değerlendirdik ve multidiken varlığının fotosensitif grubumuzda prognostik bir değeri olmadığını gördük.

Absans epilepsili hastalarda, EEG'de epileptiform deşarjların asimetrik özellik göstermesi tedaviye dirençle ilişkili bulunmuştur²²⁰. Asimetrik EEG özellikleri JME'lerde %30 oranında bildirilmiş ve %53 yanlış teşhise yol açtığına dikkat çekilmiştir²²¹. JME ve İJE hastalarında asimetrik EEG özelliklerinin kötü nöbet kontrolü ile ilişkili olduğunu bildiren başka çalışmalar da vardır^{215,222}. Benzer şekilde çalışmamızda EEG'de epileptiform deşarjların asimetrik özellik göstermesini kötü prognozla ilişkili bulduk.

İJE'lerde eşlik eden fokal EEG bulgusu varlığı uzun zamandır bilinmekte ve farklı çalışmalarda %30-56 arasında değişen oranlarda, sıklıkla frontal ve temporal bölgelerde olduğuna dikkat çekilmektedir^{211,223}. İnteriktal fokal EEG değişiklikleri tanıda gecikmeye ve uygunsuz ilaç kullanımına yol açabilir^{224,225}. İJE hastalarında EEG özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada, fokal EEG özellikleri ile nöbet sıklığı arasında bir ilişki saptanmazken, fokal EEG özelliği olan hastalarda kullanılan ANİ sayısı daha fazla bulunmuştur ve bu durum nöbet kontrolü sağlamada güçlük ile ilişkilendirilmiştir²²³. Szaflarski ve ark. geniş bir hasta grubu ile yaptıkları çalışmada, fokal epileptiform EEG

özelliklerinin varlığını kötü prognozla ilişkili bulmuşlardır²²². JME ve İJE hasta grupları ile yapılan başka çalışmalarda fokal EEG özelliklerinin prognostik değeri olmadığı bildirilmiştir^{191,195}. Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde fokal EEG bulgusu olan hasta oranı yaklaşık %33 olup; fokal EEG bulgusu olan ve olmayan hastalar arasında yer aldığı remisyon grubu açısından fark saptamadık ancak; fokal EEG bulgusu olanlarda nöbetsiz kalınan süreyi daha kısa ve JTKN sıklığını daha fazla saptadık.

JPHA klasik olarak Lennox-Gastaut sendromu ve diğer semptomatik jeneralize epilepsiler için bilinen ve daha çok uykuda görülen kötü prognostik bir EEG özelliği olsa da İJE'lerde ve uyku dışında da görülebilir^{181,226}. Aydın-Özemir ve ark. tipik absans nöbetleri olan, İJE tanılı, EEG'de JPHA görülen 12 hastayı değerlendirerek nöbet kontrolünün bu hasta grubunda daha kötü olduğunu bildirmişlerdir¹⁸¹. Çalışmamıza benzer şekilde 199 İJE hastasını remisyon gruplarına ayıran bir araştırma 2 uygun ve yeterli dozda ANİ'ye rağmen 1 yıl ve üzeri nöbetsizlik sağlanamayan hastaları kalıcı tedavi direnci olan grup olarak tanımlamıştır. Bu çalışmada hastaların %9'unda JPHA varlığı saptanarak EEG'de JPHA varlığını tedavi direnci ile ilişkisi en kuvvetli faktör olarak bildirmişlerdir¹⁸⁷. Bizim çalışmamızda fotosensitif epilepsi grubunda hızlı aktivite /JPHA oranı yaklaşık %37 olup, literatürden farklı olarak kötü prognozla ilişkili değildi. Bu durum kohortların heterojen yapısından ve EEG verilerinin analiz farklılığından kaynaklanabilir.

FPY saptanan frekans aralıkları yaşa bağlı değişmekle birlikte, FPY saptanan aralığın dar olması nöbet riskini azaltan bir faktördür^{184,227}. Bai ve ark. 40 Hz üzerinde FPY saptanmasının, daha düşük frekanslarda FPY saptanmasına göre daha yüksek nöbet riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir²¹⁷. Kötü seyirli bir sendrom grubu olan PME'nin bir alt tipi olan nöronal seroid lipofuksinozis tip 2 için düşük frekanslarda (1-3 Hz) FPY saptanması erken hastalık dönemi için nörodejenerasyon belirteci olduğu bildirilmiştir²²⁸. Bizim çalışmamızda FPY saptanan frekans aralığı remisyonla girmeyen hasta grubunda, diğer gruplara göre daha genişti. Frekans aralığının geniş olması, düşük frekans ve yüksek frekanslarda FPY saptanması kötü prognozla ilişkiliydi. Daha önceki çalışmalardan farklı olarak, fotosensitivite şiddeti açısından değerlendirdiğimizde, düşük frekansta FPY saptanan hastalarda klinik olarak ışık uyarı ile JTKN riski daha fazlaydı. Bu sonuç doğrultusunda düşük frekansta FPY saptanan hastalarda çevresel ışık uyarılarına karşı daha sıkı koruyucu önlemler alınması gerektiği ve JTKN için etkin ve yeterli dozlarda ANİ kullanımına dikkat edilmesi gerektiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızın güçlü yanları: Daha önce literatürde İJE'lerin uzun dönem takip sonuçlarına ilişkin çalışmalar olsa da, sadece fotosensitif İJE'leri ele alan başka uzun dönem çalışmasına rastlanmamıştır. Bu çalışmada çok sayıda klinik ve elektrofizyolojik değişkeni değerlendirdik ve literatürle benzer önemli prognostik belirteçler yanında (üç nöbet tipinin birlikte varlığı, ek fokal nöbet özelliği, KSE, self indüksiyon varlığı, EEG'de fokal bulgu varlığı, epileptiform deşarjlarda asenkron başlangıç-bitiş), yeni ve farklı olarak FPY saptanan alt frekansın düşük, üst frekansın yüksek olması, FPY saptanan alt ve üst frekanslar arası aralığın geniş olması, FPY'ye eşlik eden klinik bulgu varlığını kötü prognostik faktörler olarak saptadık; ayrıca düşük frekansta FPY saptanması ile klinik fotosensitivite şiddeti arasında ilişki saptadık. İlk kez bu çalışmada fotosensitif İJE'lerin nüks-remisyonla seyrettiğini söyledik. Hastaları bilgilendirme, günlük hayat ve iş hayatına dair önerilerde bulunma, tedavi planlama ve sonlandırma açısından yol gösterici olan en önemli çalışmalar uzun dönem prognoz çalışmalarıdır. Çevresel ışık uyaranların çağımız gereği her geçen gün arttığı düşünüldüğünde, çalışmamız fotosensitif İJE'lerin takibinde yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları: Retrospektif özelliği nedeni ile bir kısım klinik ve elektrofizyolojik veriler dosyalarda eksikti. Hastalar belli düzene göre EEG çekimine tabi değillerdi, kontrol muayenelerinde gereklilik halinde EEG çekimi yapılmıştı. Üçüncü basamak bir epilepsi merkezi olduğumuz için sonuçlarımız genel toplumu yansıtmıyordu ve ağırlıklı olarak erişkin hastalar takip edildiğinden çalışmamıza tüm yaş grupları dahil değildi. Bazı hastalarda genetik inceleme yapılmış olsa da remisyona girmeyen tüm hastaların genetik incelemesi yoktu.

5.2. TDAS'ın EEG'de FPY Üzerine Etkisi

Bildiğimiz kadarı ile bu çalışma TDAS'ın, EEG'de FPY üzerine akut etkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Pandemi koşulları nedeni ile az sayıda hastayla gerçekleştirebildiğimiz bu ayrıntılı çalışmada, katodal TDAS sonrası, 3 hastada (5 dk'lık rutin çekimde bazal EEG ve sham sonrası EEG'ler arasında DDİ açısından farklılık yokken), bazal EEG ve sham sonrası EEG'ye göre DDİ'de artış; 1 hastada ise anodal TDAS ile DDİ'de artış saptadık. Fotik stimülasyon sırasında bazal EEG ve sham sonrası EEG'de farklılık yokken DDİ değişikliği saptanan hastamız olmadı. Objektif olarak DDİ'nde azalma yönünde anlamlı değişiklik saptamadık; ancak 8 hasta subjektif olarak olumlu geri bildirimde bulundu.

Literatürde, son 20 yılda TDAS'ın epilepsi hastalarında nöbet sıklığı ve epileptiform deşarjlar üzerine etkisini değerlendiren, farklı metodoloji, stimülasyon protokolleri ve hasta grupları ile yapılmış, farklı sonuçlar elde edilmiş çok sayıda çalışma vardır¹³². Shelyakin ve ark. serebral palsili ve lezyonel epilepsili 18 çocuk hastada, düşük şiddette (0,3-0,5 mA) katodal TDAS'ı tekrarlayan seanslarda uygulamış ve hem nöbet sıklığında hem de epileptiform deşarj oranında azalma bildirmiştir²²⁹. Konuya ilişkin ilk kontrollü çalışmayı yapan Fregni ve ark., kortikal gelişimsel anomalisi olan 19 dirençli epilepsi hastasından 10'una tek seans, 1 mA şiddetinde, 20 dakika süreli, aktif epileptiform odak üzerinden katodal TDAS ve 9 hastaya sham uygulamışlar, epileptiform deşarj sıklığını uygulamayı takiben hemen, 15 gün sonra ve 1 ay sonunda değerlendirmişlerdir. Sonuçta aktif uygulama yapılan grupta epileptiform deşarj sıklığında ortalama %64, nöbet sıklığında ise bir ay sonunda %44 oranında azalma bildirmişlerdir. Epileptiform deşarj sıklığında en belirgin azalma, uygulamayı takiben hemen yapılan değerlendirmede gözlenmiştir¹⁷¹. Benzer protokollerle fokal epilepsili çocuklarda yapılan başka bir sham kontrollü katodal TDAS çalışmasında epileptiform deşarj sıklığında, 48 saate kadar yaklaşık % 55 oranında azalma bildirilmiştir¹⁴¹.

Bizim çalışmamız gibi TDAS'ın akut etkilerinin değerlendirildiği yakın tarihli bir çalışmada, fokal epilepsili hastalara 2 mA şiddetinde, 20 dk ara verilerek 9 dk'lık iki seans katodal TDAS uygulanmış; uygulama öncesi 24 saat ve uygulama sonrası 24 saat video EEG kaydı alınıp, her saat için raslantısal seçilen 10 dk'lık bir EEG kesitinde DDİ hesaplanmıştır. DDİ'nde %68'e varan oranda bir azalma saptanmış ve azalmanın en fazla 3.-21. saatler arasında olduğu bildirilmiştir¹⁷⁴. Bizim çalışmamızda, hastaların son bir hafta içerisinde çekilmiş olan EEG'leri bazal EEG olarak kabul edildi ve uygulamayı takiben hemen 5 dk rutin, 5 dk fotik stimülasyon verilerek 10 dk'lık EEG kayıtları alındı. Video EEG monitorizasyonu, dirençli ve cerrahi aday epilepsi hastalarının kullanımı için öncelikli olduğundan ve kaynaklarımız sınırlı olduğundan çalışmamızda video EEG kullanmadık. Ayrıca asıl amacımız fotik stimülasyon sırasında DDİ değişikliğini değerlendirmektir.

Çalışmaların bir çoğunda nöbet sıklığı ve epileptiform deşarj yoğunluğunda azalma bildirilse de epileptiform deşarj sıklığında değişiklik olmadığını bildiren çalışmalar da vardır¹³². Assenza ve ark. temporal lob epilepsili 10 hastada, katod elektrodu EEG'de aktif epileptiform odak saptanan bölgeye, anod elektrodu kontraterale yerleştirip 1 mA, 20 dk. süreli katodal TDAS uygulamışlar; nöbet sıklığında %71 oranında azalma varken

epileptiform deşarj sıklığında değişiklik saptamamışlardır¹⁷⁵. Benzer şekilde yavaş dalga uykusunda elektrografik status epileptikus (ESES:Electrical Status Epilepticus During Slow Sleep) olan 5 hastaya sırasıyla ilk gece sham, ikinci gece katodal TDAS uygulanmış ve DDİ'nde değişiklik saptanmamıştır²³⁰. Direçli frontal lob epilepsili hastalarda, daha fazla sayıda elektrodun kullanıldığı yüksek çözünürlüklü TDAS uygulaması sonrası, epileptiform deşarj sıklığında uygulamayı takiben düşük oranda (%6,4) artış saptanmış, nöbet sıklığında değişiklik olmamıştır²³¹. Çalışmamızda da benzer şekilde 5 dk'lık rutin çekimde; 3 hastada katodal TDAS, 1 hastada anodal TDAS ile DDİ'nde artış izlendi; ancak eşlik eden nöbet artışı olmadı. Fotik stimülasyon sırasında ise DDİ'nde anlamlı değişiklik saptanmadı.

Tam olarak TDAS'ın etki mekanizması bilinmemekle birlikte katodal uyarımın daha çok inhibitör, anodal uyarımın eksitator olduğu düşünölmektedir. Bu nedenle epilepsi çalışmalarının büyük çoğunluğu katodal TDAS ile yapılmıştır¹³². Liu ve ark., nöbetleri kontrol altında olan 37 TLE hastasıyla yaptıkları sham kontrollü çalışmada, TDAS uygulamasının depresyon ve bellek üzerine etkilerini araştırma amaçlı 5 ardışık gün, 2 mA, 20 dakika süreli anodal uyarım yapmışlar ve herhangi bir nöbet artışı ya da interiktal deşarj artışı saptamamışlardır¹⁷⁶. Çalışmamızda hem katodal hem anodal TDAS'ı kullandık ve Liu ve ark. çalışmasına benzer şekilde DDİ ve nöbet artışı saptamadık.

Literatürde çalışmaların neredeyse tamamı fokal/lezyonel dirençli epilepsi hastalarında yapılmıştır. Biz bu çalışmada farklı olarak ilk kez İJE'li hastalarda uygulama yaptık. Bir çok çalışmada ana sonlanım noktası olan nöbet sıklığını değerlendirmedik; aksine yakın zamanda geçirilmiş bir JTKN serebral biyoelektriksel aktiviteyi etkileyebileceğinden son bir haftada JTKN öyküsünü dışlama kriteri olarak aldık. Daha önce sağlıklı gönüllülerde, TDAS'ın primer görsel korteks üzerinde etkileri ile ilgili yapılan VEP çalışmalarından birinde anodal uyarımın P100 genliğinde azalma, katodal uyarımın P100 genliğinde artı yönünde etki oluştuğu bildirilmiştir²³². Başka bir VEP çalışmasında katodal stimülasyon P100 genliğini etkilerken, anodal stimülasyonun P100 genliğinde değişiklik yapmadığı görölmüştür¹³³. Sağlıklı gönüllülerde yapılan az sayıda çalışmada TDAS'ın primer görsel korteks üzerine etkilerinin ne yönde olduğu belirsizdir^{133,232}. Fotosensitif epilepsilerin ilaç geliştirme çalışmalarında model olarak kullanılmasından yola çıkarak, aktif elektrodu Oz'e yerleştirerek, TDAS'ın EEG'de FPY üzerine akut etkisini araştırdık. Daha önce sağlıklı gönüllülerde TDAS'ın primer görsel korteks üzerinde etkileri ile ilgili VEP çalışmaları

yapılmış olsa da, bilgimize göre çalışmamız dışında epilepsili hastalarda oksipital bölge uyarımı ile yapılmış başka çalışma yoktur.

İnsan çalışmalarında 33.000'den fazla seansta hiçbir ciddi yan etki bildirilmemiştir²³³. Çok az sayıda hastada elektrod altında hafif bir kaşınma hissi, baş ağrısı, yorgunluk, kusma gibi minör yan etkiler bildirilmiştir¹⁶⁷. TDAS sonrası cilt lezyonu gelişen 5 hastada, 2 hafta süreyle, haftada 5 uygulama yapıldığı ve cilt lezyonlarının katodal TDAS sonrası geliştiği bildirilmiştir¹⁶⁸. Bizim hastalarımızda da önceki çalışmalarla benzer şekilde hiçbir hastada ciddi yan etki ya da nöbet artışı olmadı. Sadece bir hastada katodal TDAS sonrası ciltte geçici kızarıklık görüldü, bir hasta da sham sonrası kendini kötü hissettiğini bildirdi.

Çalışmamızın güçlü yanları: Çalışmamız önceki çalışmalardan farklı olarak İJE'li bir hasta grubunda yapılmış olup ilk kez TDAS'ın FPY üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmadır. Oz uyarım bölgesi kullanılarak hem katodal hem anodal TDAS'ın akut etkileri araştırılmıştır.

Çalışmamızın kısıtlı yanları: Çalışmamızda pandemi koşulları nedeni ile az sayıda hastaya uygulama yapılabilirdi.

6. SONUÇ

Fotosensitif epilepsilerde, geniş bir grupta yapılan ve uzun süreli takip açısından ilk olan çalışmamızda, üç nöbet tipinin birlikte varlığı, EEG’de fokal bulgu ve asenkroni varlığı, ek fokal nöbet özelliği, self indüksiyon diğer İJE sendromlarına benzer şekilde kötü prognostik faktörler olarak saptandı. Ek olarak KSE, FPY’ye eşlik eden klinik bulgu varlığı, FPY saptanan frekans ağırlığının geniş olması bu epilepsi grubu için ilk defa kötü prognostik faktörler olarak bildirildi. Yeni önerilen seyir gruplamasında fotosensitif İJE’lerde erken remisyonun nadir olduğu, çoğunlukla nüks-remisyonla seyrettiği ve yaklaşık %14’ünde remisyon görülmediği saptandı. Bu bilgiler hastalara prognostik bilgilendirme açısından önem taşımaktadır

Daha önce fokal/lezyonel epilepsili hastalarda yapılan ve ana sonlanım noktası nöbet sıklığı ve epileptiform deşarj sıklığı olan Katodal TDAS çalışmalarından farklı olarak, çalışmamızda jeneralize epilepsili bir hasta grubunda, Oz uyarım bölgesi kullanılarak hem katodal hem anodal TDAS’ın FPY üzerine akut etkisini araştırdık. Literatürde ilk olan çalışmamızda, preliminere verilerimiz sübjektif iyilik bildirimlerine karşın, istatistiksel olarak objektif bir DDİ değişikliği olmadığına işaret etmektedir. TDAS fokal epilepsilerde epileptik ağlar üzerinde modüle edici bir etki oluşturabiliyorken; jeneralize epilepsilerde nöral epileptik ağlar üzerine bir etkisi olmayabilir. Bu konuda daha fazla sayıda hasta grupları ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Poleon S, Szaflarski JP. Photosensitivity in generalized epilepsies. *Epilepsy Behav.* 2017;68:225-233.
2. Harding GFA, Harding PF. Televised material and photosensitive epilepsy. *Epilepsia.* 1999;40(9 SUPPL. 4):65-69.
3. Koepp MJ, Caciagli L, Pressler RM, Lehnertz K, Beniczky S. Reflex seizures, traits, and epilepsies: from physiology to pathology. *Lancet Neurol.* 2016;15(1):92-105.
4. Fisher RS, Harding G, Erba G, Barkley GL, Wilkins A. Photic- and pattern-induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America Working Group. *Epilepsia.* 2005;46(9):1426-1441.
5. Covanis A. Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005;46(SUPPL. 9):67-72.
6. Wolf P, Goosses R. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49(12):1386-1391.
7. Italiano D, Ferlazzo E, Gasparini S ve ark. Generalized versus partial reflex seizures: A review. *Seizure.* 2014;23(7):512-520.
8. Baykan B, Matur Z, Gürses C, Aykutlu E, Gökyiğit A. Typical absence seizures triggered by photosensitivity. *Epilepsia.* 2005;46(1):159-163.
9. Tetro N, Imbar T, Wohl D ve ark. The effects of valproic acid on early pregnancy human placentas: Pilot ex vivo analysis in cultured placental villi. *Epilepsia.* 2019;60(5):e47-e51.
10. Woods AJ, Antal A, Bikson M ve ark. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(2):1031-1048.
11. Yang D, Wang Q, Xu C ve ark. Transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in patients with refractory focal epilepsy: A randomized, double-blind, sham-controlled, and three-arm parallel multicenter study. *Brain Stimul.* 2020;13(1):109-116.
12. Zewdie E, Ciechanski P, Kuo HC ve ark. Safety and tolerability of transcranial magnetic and direct current stimulation in children: Prospective single center

- evidence from 3.5 million stimulations. *Brain Stimul.* 2020;13(3):565-575.
13. Dong G, Wang Y, Chen X. Anodal occipital tDCS enhances spontaneous alpha activity. *Neurosci Lett.* 2020;721:134796.
 14. Jeavons PM, Bishop A, Harding GFAA. The prognosis of photosensitivity. *Epilepsia.* 1986;27(5):569-575.
 15. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Marescaux C, Stodieck S, Edelbroek PM, Oosting J. Photosensitive epilepsy: a model to study the effects of antiepileptic drugs. Evaluation of the piracetam analogue, levetiracetam. *Epilepsy Res.* 1996;25(3):225-230.
 16. French JA, Wechsler R, Gelfand MA ve ark. Inhaled alprazolam rapidly suppresses epileptic activity in photosensitive participants. *Epilepsia.* 2019;60(8):1602-1609.
 17. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Guerrini R, Binnie CD, Genton P. Visual sensitivity and epilepsy: A proposed terminology and classification for clinical and EEG phenomenology. *Epilepsia.* 2001;42(5):692-701.
 18. Fisher RS, Acharya JN, Baumer FM ve ark. Visually sensitive seizures: An updated review by the Epilepsy Foundation. *Epilepsia.* 2022;63(4):739-768.
 19. Samanta D. Asymmetric photic driving response: Importance of reviewing the video. *Acta Neurol Belg.* 2020;120(2):395-397.
 20. Uchida CGP, de Carvalho KC, Guaranha MSB, Guilhoto LMFF, de Araújo Filho GM, Yacubian EMT. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy with eye-closure sensitivity. *Seizure-Eur J Epilepsy.* 2018;62:17-25.
 21. Panayiotopoulos CP. Inhibitory effect of central vision on occipital lobe seizures. *Neurology.* 1981;31(10):1331-1331.
 22. Genton P, Bureau M, Kasteleijn-Nolst Trenite D. The History of photic sensitivity in epilepsy. In Kasteleijn-Nolst Trenite D, editor. *The Importance of Photosensitivity for Epilepsy.* Cham: Springer; published online 2021:39-48.
 23. Striano S, Coppola A, del Gaudio L, Striano P. Reflex seizures and reflex epilepsies: Old models for understanding mechanisms of epileptogenesis. *Epilepsy Res.* 2012;100(1-2):1-11.
 24. Ishiguro Y, Takada H, Watanabe K, Okumura A, Aso K, Ishikawa T. A follow-up

- survey on seizures induced by animated cartoon TV program “Pocket Monster.” *Epilepsia*. 2004;45(4):377-383.
25. Graf WD, Chatrian GE, Glass ST, Knauss TA. Video game-related seizures: A report on 10 patients and a review of the literature. *Pediatrics*. 1994;93(4):551-556.
 26. Walter WG, Dovey VJ, Shipton H. Analysis of the electrical response of the human cortex to photic stimulation. *Nat 1946 1584016*. 1946;158(4016):540-541.
 27. Bickford RG, Sem-Jacobsen CW, White PT, Daly D. Some observations on the mechanism of photic and photo-metrazol activation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1952;4(3):275-282.
 28. Martins da Silva A, Leal B. Photosensitivity and epilepsy: Current concepts and perspectives-a narrative review. *Seizure*. 2017;50:209-218.
 29. Appleton RE, Baykan B. Photosensitivity within the classification systems. İçinde: Kasteleijn-Nolst Trenite D, editor. *The Importance of Photosensitivity for Epilepsy*. Cham: Springer; published online 2021:49-61.
 30. Waltz S, Christen HJ, Doose H. The different patterns of the photoparoxysmal response- a genetic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;83(2):138-145.
 31. Beniczky S, Aurlien H, Franceschetti S ve ark. Interrater agreement of classification of photoparoxysmal electroencephalographic response. *Epilepsia*. 2020;61(9):e124-e128.
 32. Rubboli G, Parra J, Seri S, Takahashi T, Thomas P. EEG diagnostic procedures and special investigations in the assessment of photosensitivity. *Epilepsia*. 2004;45(SUPPL. 1):35-39.
 33. Kasteleijn-Nolst Trenité D, Rubboli G, Hirsch E ve ark. Methodology of photic stimulation revisited: Updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia*. 2012;53(1):16-24.
 34. Vila-Sala C, Delanty N. Epidemiology of photosensitivity: Gender comparisons. İçinde: Kasteleijn-Nolst Trenite D, editor. *The Importance of Photosensitivity for Epilepsy*. Cham: Springer;Published online 2021:259-265.
 35. Rathore C, Prakash S, Makwana P. Prevalence of photoparoxysmal response in

- patients with epilepsy: Effect of the underlying syndrome and treatment status. *Seizure*. 2020;82:39-43.
36. Anyanwu EC, Ehiri JE, Jones J. Photosensitive epilepsy beyond adolescence: Is freedom from photosensitivity age-dependent? *Int J Adolesc Med Health*. 2003;15(2):125-132.
 37. Mukundan L, Lie O V., Leary LD, Papanastassiou AM, Morgan LC, Szabó C. Subdural electrode recording of generalized photoepileptic responses. *Epilepsy Behav Case Reports*. 2015;3:4-7. 2
 38. Brinciotti M, Mittica A, Matricardi M. Characteristics of visual evoked potentials related to the electro-clinical expression of reflex seizures in photosensitive patients with idiopathic occipital lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2020;164:106345.
 39. Siniatchkin M, Moeller F, Shepherd A, Siebner H, Stephani U. Altered cortical visual processing in individuals with a spreading photoparoxysmal EEG response. *Eur J Neurosci*. 2007;26(2):529-536.
 40. Siniatchkin M, Groppa S, Jerosch B ve ark. Spreading photoparoxysmal EEG response is associated with an abnormal cortical excitability pattern. *Brain*. 2007;130(1):78-87.
 41. Bocci T, Caleo M, Restani L, Barloscio D, Rossi S, Sartucci F. Altered recovery from inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in subjects with photosensitive epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(10):3353-3361.
 42. Strigaro G, Falletta L, Varrasi C, Rothwell JC, Cantello R. Overactive visuomotor connections underlie the photoparoxysmal response. A TMS study. *Epilepsia*. 2015;56(11):1828-1835.
 43. Barkley GL. Controversies in neurophysiology. MEG is superior to EEG in localization of interictal epileptiform activity: Pro. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(5):1001-1009.
 44. Bartoli E, Bosking W, Chen Y ve ark. Functionally distinct gamma range activity revealed by stimulus tuning in human visual cortex. *Curr Biol*. 2019;29(20):3345-3358.e7.
 45. Shirhatti V, Ray S. Long-wavelength (reddish) hues induce unusually large gamma

- oscillations in the primate primary visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(17):4489-4494.
46. Takahashi Y, Sato T, Goto K ve ark. Optical filters inhibiting television-induced photosensitive seizures. *Neurology*. 2001;57(10):1767-1773.
 47. Lin K, Jackowski AP, Carrete H ve ark. Voxel-based morphometry evaluation of patients with photosensitive juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2009;86(2-3):138-145.
 48. Hanganu A, Groppa SA, Deuschl G ve ark. Cortical thickness changes associated with photoparoxysmal response. *Brain Topogr 2014 285*. 2015;28(5):702-709.
 49. Moeller F, Siebner HR, Wolff S ve ark. Mapping brain activity on the verge of a photically induced generalized tonic-clonic seizure. *Epilepsia*. 2009;50(6):1632-1637.
 50. Moeller F, Siebner HR, Ahlgrimm N ve ark. fMRI activation during spike and wave discharges evoked by photic stimulation. *Neuroimage*. 2009;48(4):682-695.
 51. Aydin-Ozemir Z, Terzibasoglu E, Altindag E, Sencer S, Baykan B. Magnetic resonance spectroscopy findings in photosensitive idiopathic generalized epilepsy. *Clin EEG Neurosci*. 2010;41(1):42-49.
 52. Groppa S, Moeller F, Siebner H ve ark. White matter microstructural changes of thalamocortical networks in photosensitivity and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(4):668-676.
 53. von Podewils F, Runge U, Krüger S ve ark. Diffusion tensor imaging abnormalities in photosensitive juvenile myoclonic epilepsy. *Eur J Neurol*. 2015;22(8):1192-1200.
 54. Elmali AD, Bebek N. Genetics of photosensitivity. İçinde: Kasteleijn-Nolst Trenite D, editor. *The Importance of Photosensitivity for Epilepsy*. Cham: Springer; Published online 2021:63-71.
 55. Davidson S, Watson CW. Hereditary Light Sensitive Epilepsy. *Neurology*. 1956;6(4):235-235.
 56. Hutchison JH, Stone FH, Romanes Davidson J. Photojenic epilepsy induced by the patient. *Lancet*. 1958;271(7014):243-245.

57. Harding GFA, Edson A, Jeavons PM. Persistence of photosensitivity. *Epilepsia*. 1997;38(6):663-669.
58. Italiano D, Striano P, Russo E ve ark. Genetics of reflex seizures and epilepsies in humans and animals. *Epilepsy Res*. 2016;121:47-54.
59. Taylor I, Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of epilepsy syndromes in families with photosensitivity. *Neurology*. 2013;80(14):1322-1329.
60. Dibbens LM, Ekberg J, Taylor I ve ark. NEDD4-2 as a potential candidate susceptibility gene for epileptic photosensitivity. *Genes, Brain Behav*. 2007;6(8):750-755.
61. Vanli-Yavuz EN, Ozdemir O, Demirkan A ve ark. Investigation of the possible association of NEDD4-2 (NEDD4L) gene with idiopathic photosensitive epilepsy. *Acta Neurol Belgica 2014 1153*. 2014;115(3):241-245.
62. Johannesen K, Marini C, Pfeiffer S ve ark. Phenotypic spectrum of GABRA1. *Neurology*. 2016;87(11):1140-1151.
63. Galizia EC, Myers CT, Leu C ve ark. CHD2 variants are a risk factor for photosensitivity in epilepsy. *Brain*. 2015;138(5):1198-1208.
64. Verbeek N, Kasteleijn-Nolst Trenité D, Wassenaar M ve ark. Photosensitivity in Dravet syndrome is under-recognized and related to prognosis. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(2):323-330.
65. Von Spiczak S, Muhle H, Helbig I ve ark. Association study of TRPC4 as a candidate gene for generalized epilepsy with photosensitivity. *NeuroMolecular Med 2010 123*. 2010;12(3):292-299.
66. Liu H, Aramaki M, Fu Y, Forrest D. Retinoid-related orphan receptor β and transcriptional control of neuronal differentiation. *Curr Top Dev Biol*. 2017;125:227-255.
67. Sadleir LG, de Valles-Ibáñez G, King C ve ark. Inherited RORB pathogenic variants: Overlap of photosensitive genetic generalized and occipital lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2020;61(4):e23-e29.
68. Pinto D, Westland B, de Haan GJ ve ark. Genome-wide linkage scan of epilepsy-related photoparoxysmal electroencephalographic response: evidence for linkage on

- chromosomes 7q32 and 16p13. *Hum Mol Genet.* 2005;14(1):171-178.
69. Tauer U, Lorenz S, Lenzen KP ve ark. Genetic dissection of photosensitivity and its relation to idiopathic generalized epilepsy. *Ann Neurol.* 2005;57(6):866-873.
70. de Kovel CGF, Pinto D, Tauer U ve ark. Whole-genome linkage scan for epilepsy-related photosensitivity: A mega-analysis. *Epilepsy Res.* 2010;89(2-3):286-294.
71. Yacubian EMT. Photosensitivity: Treatment and Prevention: When? İçinde: Kasteleijn-Nolst Trenite D, editor. *The Importance of Photosensitivity for Epilepsy.* Cham: Springer; Published online 2021:367-375.
72. Kırac LB, Baykan B. *Elektroensefalografide Işık Uyarı ve Diğer Refleks Uyarımlar Refleks Epilepsilere Elektroklinik Yaklaşım.* İzmir: Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Yayınları;2020.
73. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Zuberi SM. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: Position statement by the ILAE task force on nosology and definitions. *JM Wilmshurst.* 2022;11:19.
74. Sadleir LG, Farrell K, Smith S, Connolly MB, Scheffer IE. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology.* 2006;67(3):413-418.
75. Sadleir LG, Scheffer IE, Smith S, Carstensen B, Farrell K, Connolly MB. EEG features of absence seizures in idiopathic generalized epilepsy: Impact of syndrome, age, and state. *Epilepsia.* 2009;50(6):1572-1578.
76. Kessler SK, McGinnis E. A practical guide to treatment of childhood absence epilepsy. *Pediatr Drugs.* 2019;21(1):15-24.
77. Covanis A, Skiadas K, Loli N, Lada C, Theodorou V. Absence epilepsy: early prognostic signs. *Seizure.* 1992;1(4):281-289.
78. Grosso S, Galimberti D, Vezzosi P ve ark. Childhood absence epilepsy: evolution and prognostic factors. *Epilepsia.* 2005;46(11):1796-1801.
79. Asadi-Pooya AA, Farazdaghi M. Seizure outcome in patients with juvenile absence epilepsy. *Neurol Sci.* 2016;37(2):289-292.
80. Henkin Y, Sadeh M, Kivity S, Shabtai E, Kishon-Rabin L, Gadoth N. Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol.*

- 2005;47(2):126-132.
81. Prassouli A, Katsarou E, Attilakos A, Antoniadou I. "Learning difficulties in children with epilepsy with idiopathic generalized epilepsy and well-controlled seizures." *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(11):874.
 82. Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I ve ark. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol.* 2004;251(10):1235-1241.
 83. Baykan B, Altindag E, Feddersen B, Ozel S, Noachtar S. Does semiology tell us the origin of seizures consisting mainly of an alteration in consciousness? *Epilepsia.* 2011;52(8):1459-1466.
 84. Lu Y, Waltz S, Stenzel K, Muhle H, Stephani U. Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. *Epileptic Disord.* 2008;10(2):136-143.
 85. Genton P, Thomas P, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Medina MT, Salas-Puig J. Clinical aspects of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;28 Suppl 1(1).
 86. Oğuz-Akarsu E, Aydın-Özemer Z, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A, Baykan B. Status epilepticus in patients with juvenile myoclonic epilepsy: Frequency, precipitating factors and outcome. *Epilepsy Behav.* 2016;64(Pt A):127-132.
 87. Lagorio I, Zara F, Striano S, Striano P. Familial adult myoclonic epilepsy: A new expansion repeats disorder. *Seizure - Eur J Epilepsy.* 2019;67:73-77.
 88. Gesche J, Hjalgrim H, Rubboli G, Beier CP. Patterns and prognostic markers for treatment response in generalized epilepsies. *Neurology.* 2020;95(18):e2519-e2528.
 89. Baykan B, Martínez-Juárez IE, Altindag EA, Camfield CS, Camfield PR. Lifetime prognosis of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;28 Suppl 1(1).
 90. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2000;9(2):108-111.
 91. Baykan B, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: A focused review. *Seizure.* 2017;49:36-41.
 92. Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. *Seizure.* 2017;44:48-52.
 93. Tekin Güveli B, Baykan B, Dörtcan N, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A. Eye closure

- sensitivity in juvenile myoclonic epilepsy and its effect on prognosis. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 2013;22(10):867-871.
94. Guerrini R, Genton P. Epileptic syndromes and visually induced seizures. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 1(SUPPL. 1):14-18.
 95. Gungor-Tuncer O, Baykan B, Altindag E, Bebek N, Gurses C, Gokyigit A. Prevalence and characteristics of visual aura in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2012;25(4):573-576.
 96. Bauer PR, Gorgels K, Spetgens W ve ark. The topographical distribution of epileptic spikes in juvenile myoclonic epilepsy with and without photosensitivity. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(1):176-182.
 97. Guaranha MSB, Filho GMDA, Lin K, Guilhoto LMFF, Caboclo LOSF, Yacubian EMT. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy is related to endophenotypes. *Seizure*. 2011;20(1):42-48.
 98. Holtkamp M, Kowski AB, Merkle H, Janz D. Long-term outcome in epilepsy with grand mal on awakening: forty years of follow-up. *Ann Neurol*. 2014;75(2):298-302.
 99. Zhang YH, Burgess R, Malone JP ve ark. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. *Neurology*. 2017;89(12):1210-1219.
 100. Janz D. The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. *Epilepsia*. 1962;3:69-109.
 101. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ ve ark. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-685.
 102. Verrotti A, Fiori F, Coppola G, Franzoni E, Parisi P, Chiarelli F. Idiopathic generalized tonic-clonic epilepsy and photosensitivity: a long-term follow-up study. *Acta Paediatr*. 2009;98(12):1999-2001.
 103. Striano S, Capovilla G, Sofia V ve ark. Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): A well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? *Epilepsia*. 2009;50(SUPPL. 5):15-19.
 104. Covanis A. Eyelid myoclonia and absence. *Adv Neurol*. 2005;95:185-196.

105. Striano S, Striano P, Nocerino C ve ark. Eyelid myoclonia with absences: an overlooked epileptic syndrome? *Neurophysiol Clin.* 2002;32(5):287-296.
106. Baykan-Kurt B, Gökyiğit A, Parman Y, Kinay D, Gürses C. Eye closure related spike and wave discharges: clinical and syndromic associations. *Clin Electroencephalogr.* 1999;30(3):106-110.
107. Yalçın AD, Forta H, Kiliç E. Overlap cases of eyelid myoclonia with absences and juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2006;15(6):359-365.
108. Cerulli Irelli E, Cocchi E, Ramantani G ve ark. Electroclinical features and long-term seizure outcome in patients with eyelid myoclonia with absences. *Neurology.* 2022;98(18):e1865-e1876.
109. Sadleir LG, Vears D, Regan B, Redshaw N, Bleasel A, Scheffer IE. Family studies of individuals with eyelid myoclonia with absences. *Epilepsia.* 2012;53(12):2141-2148.
110. Viravan S, Go C, Ochi A, Akiyama T, Carter Snead O, Otsubo H. Jeavons syndrome existing as occipital cortex initiating generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(7):1273-1279.
111. Geenen KR, Patel S, Thiele EA. Sunflower syndrome: a poorly understood photosensitive epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(3):259-262.
112. Giuliano L, Fatuzzo D, Mainieri G ve ark. Eyelid myoclonia with absences: Electroclinical features and prognostic factors. *Epilepsia.* 2019;60(6):1104-1113.
113. Verrotti A, Beccaria F, Fiori F, Montagnini A, Capovilla G. Photosensitivity: epidemiology, genetics, clinical manifestations, assessment, and management. *Epileptic Disord.* 2012;14(4):349-362.
114. Capovilla G, Gambardella A, Rubboli G ve ark. Suppressive efficacy by a commercially available blue lens on PPR in 610 photosensitive epilepsy patients. *Epilepsia.* 2006;47(3):529-533.
115. Checa-Ros A, Kasteleijn-Nolst Trenite D, Edson-Scott A, Carr B, Cerquiglini A, Seri S. Efficacy of color lenses in abolishing photosensitivity: Beyond the one-type-fits-all approach? *Epilepsy Behav.* 2021;124.
116. Kepecs MR, Boro A, Haut S, Kepecs G, Moshé SL. A novel nonpharmacologic treatment for photosensitive epilepsy: a report of three patients tested with blue cross-

- polarized glasses. *Epilepsia*. 2004;45(9):1158-1162.
117. Verrotti A, Tocco AM, Salladini C, Latini G, Chiarelli F. Human photosensitivity: from pathophysiology to treatment. *Eur J Neurol*. 2005;12(11):828-841.
 118. Covanis A, Stodieck SRG, Wilkins AJ. Treatment of photosensitivity. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 1:40-45.
 119. Harding GFA, Herrick CE, Jeavons PM. A controlled study of the effect of sodium valproate on photosensitive epilepsy and its prognosis. *Epilepsia*. 1978;19(6):555-565.
 120. Verrotti A, Grosso S, D'Egidio C ve ark. Valproate in adolescents with photosensitive epilepsy with generalized tonic-clonic seizures only. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(1):13-18.
 121. Panayiotopoulos CP. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment, 2nd ed. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(9):e86.
 122. Tomson T, Marson A, Boon P ve ark. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015;56(7):1006-1019.
 123. French JA, Krauss GL, Kasteleijn D, DiVentura BD, Bagiella E. Effects of marketed antiepileptic drugs and placebo in the human photosensitivity screening protocol. *Neurotherapeutics*. 2014;11(2):412-418.
 124. Binnie CD, Boas W van E, Kasteleijn-Nolste-Trenite DGA ve ark. Acute effects of lamotrigine (BW430C) in persons with epilepsy. *Epilepsia*. 1986;27(3):248-254.
 125. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Genton P, Parain D ve ark. Evaluation of brivaracetam, a novel SV2A ligand, in the photosensitivity model. *Neurology*. 2007;69(10):1027-1034.
 126. Ferlazzo E, Russo E, Mumoli L ve ark. Profile of brivaracetam and its potential in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2967-2973.
 127. Porter RJ. The photosensitivity model is not a model for partial (focal) seizures. *Epilepsy Res*. 2017;133:110-112.
 128. Purpura DP, Mcmurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol*. 1965;28:166-185.

129. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000;527 Pt 3(Pt 3):633-639.
130. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U ve ark. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol.* 2003;553(1):293-301.
131. Antal A, Ambrus GG, Chaieb L. Toward unraveling reading-related modulations of tDCS-induced neuroplasticity in the human visual cortex. *Front Psychol.* 2014;5:642.
132. Sudbrack-Oliveira P, Barbosa MZ, Thome-Souza S ve ark. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the management of epilepsy: A systematic review. *Seizure.* 2021;86:85-95.
133. Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Bartfai O, Paulus W. Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(2):702-707.
134. Matsunaga K, Nitsche MA, Tsuji S, Rothwell JC. Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(2):456-460.
135. Priori A. Brain polarization in humans: A reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(4):589-595.
136. Zobeiri M, van Luijtelaar G. Noninvasive transcranial direct current stimulation in a genetic absence model. *Epilepsy Behav.* 2013;26(1):42-50.
137. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM ve ark. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul.* 2008;1(3):206-223.
138. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist.* 2011;17(1):37-53.
139. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol.* 2005;568(Pt 2):653-663.
140. Rahman A, Reato D, Arlotti M ve ark. Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *J Physiol.* 2013;591(10):2563-

- 2578.
141. Auvichayapat N, Sinsupan K, Tunkamnerdthai O, Auvichayapat P. Transcranial direct current stimulation for treatment of childhood pharmaco-resistant Lennox-Gastaut syndrome: A pilot Study. *Front Neurol*. 2016;7:66.
 142. Francis JT, Gluckman BJ, Schiff SJ. Sensitivity of neurons to weak electric fields. *J Neurosci*. 2003;23(19):7255-7261.
 143. Polanía R, Paulus W, Antal A, Nitsche MA. Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain: a transcranial direct current stimulation study. *Neuroimage*. 2011;54(3):2287-2296.
 144. Lang N, Siebner HR, Ward NS ve ark. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*. 2005;22(2):495-504.
 145. Vecchio F, Miraglia F, Rodella C ve ark. tDCS effects on brain network properties during physiological aging. *Pflugers Arch*. 2021;473(5):785-792.
 146. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*. 2002;125(Pt 10):2238-2247.
 147. Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A ve ark. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci*. 2004;19(10):2720-2726.
 148. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC ve ark. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci*. 2009;29(16):5202-5206.
 149. Kamida T, Kong S, Eshima N, Abe T, Fujiki M, Kobayashi H. Transcranial direct current stimulation decreases convulsions and spatial memory deficits following pilocarpine-induced status epilepticus in immature rats. *Behav Brain Res*. 2011;217(1):99-103.
 150. Ruohonen J, Karhu J. tDCS possibly stimulates glial cells. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(10):2006-2009.
 151. D'Ambrosio R. The role of glial membrane ion channels in seizures and epileptogenesis. *Pharmacol Ther*. 2004;103(2):95-108.

152. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS ve ark. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017;128(1):56-92.
153. San-Juan D, Morales-Quezada L, Orozco Garduño AJ ve ark. Transcranial Direct Current Stimulation in Epilepsy. *Brain Stimul.* 2015;8(3):455-464.
154. Kronberg G, Bikson M. Electrode assembly design for transcranial Direct Current Stimulation: a FEM modeling study. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2012;2012:891-895.
155. Merrill DR, Bikson M, Jefferys JGR. Electrical stimulation of excitable tissue: Design of efficacious and safe protocols. *J Neurosci Methods.* 2005;141(2):171-198.
156. Woods AJ, Bryant V, Sacchetti D, Gervits F, Hamilton R. Effects of electrode drift in transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul.* 2015;8(3):515-519.
157. Kessler SK, Minhas P, Woods AJ, Rosen A, Gorman C, Bikson M. Dosage considerations for transcranial direct current stimulation in children: a computational modeling study. *PLoS One.* 2013;8(9).
158. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N ve ark. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul.* 2012;5(3):175-195.
159. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology.* 2001;57(10):1899-1901.
160. Shekhawat GS, Sundram F, Bikson M ve ark. Intensity, duration, and location of high-definition transcranial direct current stimulation for tinnitus relief. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016;30(4):349-359.
161. Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo MF, Nitsche MA. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol.* 2013;591(7):1987-2000.
162. Lefaucheur JP. Neurophysiology of cortical stimulation. *Int Rev Neurobiol.* 2012;107:57-85.
163. Monte-Silva K, Kuo MF, Hessenthaler S ve ark. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul.*

- 2013;6(3):424-432.
164. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(4):845-850.
 165. Ambrus GG, Al-Moyed H, Chaieb L, Sarp L, Antal A, Paulus W. The fade-in--short stimulation--fade out approach to sham tDCS--reliable at 1 mA for naïve and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimul.* 2012;5(4):499-504.
 166. Palm U, Reisinger E, Keeser D ve ark. Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials. *Brain Stimul.* 2013;6(4):690-695.
 167. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull.* 2007;72(4-6):208-214.
 168. Palm U, Keeser D, Schiller C ve ark. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul.* 2008;1(4):386-387.
 169. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport.* 1998;9(10):2257-2260.
 170. Berényi A, Belluscio M, Mao D, Buzsáki G. Closed-loop control of epilepsy by transcranial electrical stimulation. *Science.* 2012;337(6095):735-737.
 171. Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, Freedman SD, Valente KD, Pascual-Leone A. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47(2):335-342.
 172. Tekturk P, Erdogan ET, Kurt A ve ark. The effect of transcranial direct current stimulation on seizure frequency of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;149:27-32.
 173. Tekturk P, Erdogan ET, Kurt A ve ark. Transcranial direct current stimulation improves seizure control in patients with Rasmussen encephalitis. *Epileptic Disord.* 2016;18(1):58-66.
 174. Kaufmann E, Hordt M, Lauseker M, Palm U, Noachtar S. Acute effects of spaced cathodal transcranial direct current stimulation in drug resistant focal epilepsies. *Clin*

- Neurophysiol.* 2021;132(7):1444-1451.
175. Assenza G, Campana C, Assenza F ve ark. Cathodal transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in adults with drug-resistant temporal lobe epilepsy: A sham controlled study. *Brain Stimul.* 2017;10(2):333-335.
 176. Liu A, Bryant A, Jefferson A ve ark. Exploring the efficacy of a 5-day course of transcranial direct current stimulation (TDCS) on depression and memory function in patients with well-controlled temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;55:11-20.
 177. Simula S, Daoud M, Ruffini G ve ark. Transcranial current stimulation in epilepsy: A systematic review of the fundamental and clinical aspects. *Front Neurosci.* 2022;16.
 178. Beumer S, Boon P, Klooster DCW ve ark. Personalized tDCS for focal epilepsy-A narrative review: A data-driven workflow based on imaging and EEG data. *Brain Sci.* 2022;12(5):610.
 179. Libenson, Mark H. *Practical Approach to Electroencephalography.* Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2009.
 180. Brenner RP, Atkinson R. Generalized paroxysmal fast activity: electroencephalographic and clinical features. *Ann Neurol.* 1982;11(4):386-390.
 181. Aydin-Özemir Z, Matur Z, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A, Baykan B. Long-term follow-up of adult patients with genetic generalized epilepsy with typical absence seizures and generalized paroxysmal fast activity in their EEG. *Seizure.* 2014;23(8):607-615.
 182. Beghi E, Beretta S, Carone D ve ark. Prognostic patterns and predictors in epilepsy: a multicentre study (PRO-LONG). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(11):1276-1285.
 183. Verrotti A, Trotta D, Salladini C ve ark. Photosensitivity and epilepsy: a follow-up study. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(5):347-351.
 184. Steinhoff BJ, Staack AM, Kurth C. Prognosis. İçinde: Kasteleijn-Nolst Trenite D, editor. *The Importance of Photosensitivity for Epilepsy.* Cham: Springer; Published online 2021:95-102.
 185. Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. The prognosis of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53(12):2079-2090.

186. Nilo A, Gelisse P, Crespel A. Genetic/idiopathic generalized epilepsies: Not so good as that! *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(6):427-438.
187. Cerulli Irelli E, Morano A, Barone FA ve ark. Persistent treatment resistance in genetic generalized epilepsy: A long-term outcome study in a tertiary epilepsy center. *Epilepsia*. 2020;61(11):2452-2460.
188. Atalar AÇ, Baykan B. Different prognostic patterns in epilepsies and considerations about the denotations of atypical patterns. *Noro Psikiyatrl Ars*. 2022;59(1):68-76.
189. Pegg EJ, Taylor JR, Laiou P, Richardson M, Mohanraj R. Interictal electroencephalographic functional network topology in drug-resistant and well-controlled idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2021;62(2):492-503.
190. Gomez-Ibañez A, McLachlan RS, Mirsattari SM, Diosy DC, Burneo JG. Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017;130:69-73.
191. Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW, Smith DF. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):75-79.
192. Atalar AÇ, Vanlı-Yavuz EN, Yılmaz E, Bebek N, Baykan B. Long-term follow-up of a large cohort with focal epilepsy of unknown cause: deciphering their clinical and prognostic characteristics. *J Neurol*. 2020;267(3):838-847.
193. Cerulli Irelli E, Orlando B, Salamone EM ve ark. High rates of early remission pattern in adult-onset compared with earlier-onset idiopathic generalized epilepsy: A long-term follow-up study. *Seizure*. 2022;94:52-56.
194. Mohanraj R, Brodie MJ. Outcomes of newly diagnosed idiopathic generalized epilepsy syndromes in a non-pediatric setting. *Acta Neurol Scand*. 2007;115(3):204-208.
195. Baykan B, Altindag EA, Bebek N ve ark. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2008;70(22 Pt 2):2123-2129.
196. Altamura C, Corbelli I, de Tommaso M ve ark. Pathophysiological bases of comorbidity in migraine. *Front Hum Neurosci*. 2021;15.
197. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Verrotti A, Di Fonzo A ve ark. Headache, epilepsy

- and photosensitivity: how are they connected? *J Headache Pain*. 2010;11(6):469-476.
198. Buse DC, Lipton RB. Global perspectives on the burden of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2013;33(11):885-890.
 199. Marks DA, Ehrenberg BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology*. 1993;43(12):2476-2483.
 200. Gameleira FT, Ataíde L, Raposo MCF. Relations between epileptic seizures and headaches. *Seizure*. 2013;22(8):622-626.
 201. Yamane LE, Montenegro MA, Guerreiro MM. Comorbidity headache and epilepsy in childhood. *Neuropediatrics*. 2004;35(2):99-102.
 202. Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian JC, Dravet C. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(2):240-243.
 203. Stevelink R, Koeleman BPC, Sander JW, Jansen FE, Braun KPJ. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol*. 2019;26(6):856-864.
 204. Ertekin BA, Kulaksizoğlu IB, Ertekin E ve ark. A comparative study of obsessive-compulsive disorder and other psychiatric comorbidities in patients with temporal lobe epilepsy and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009;14(4):634-639.
 205. Baumer FM, Porter BE. Clinical and electrographic features of sunflower syndrome. *Epilepsy Res*. 2018;142:58-63.
 206. Hutchison JH, Stone FH, Romanes Davidson J. Photogenic epilepsy induced by the patient. *Lancet (London, England)*. 1958;1(7014):243-245.
 207. Bebek N, Baykan B, Gürses C, Emir Ö, Gökyiğit A. Self-induction behavior in patients with photosensitive and hot water epilepsy: a comparative study from a tertiary epilepsy center in Turkey. *Epilepsy Behav*. 2006;9(2):317-326.
 208. Barnett JR, Fleming BM, Geenen KR, et al. Characterizing Sunflower syndrome: a clinical series. *Epileptic Disord*. 2020;22(3):273-280.
 209. Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*.

- 2005;46 Suppl 9:73-79.
210. Leutmezer F, Lurger S, Baumgartner C. Focal features in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res.* 2002;50(3):293-300.
 211. Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. Focal abnormalities in idiopathic generalized epilepsy: a critical review of the literature. *Epilepsia.* 2014;55(8):1157-1169.
 212. Xue J, Gong P, Yang H ve ark. Genetic (idiopathic) epilepsy with photosensitive seizures includes features of both focal and generalized seizures. *Sci Rep.* 2018;8(1).
 213. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE ve ark. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1398-1442.
 214. Giráldez BG, Serratosa JM. Jeavons syndrome as an occipital cortex initiated generalized epilepsy: Further evidence from a patient with a photic-induced occipital seizure. *Seizure.* 2015;32:72-74.
 215. Fernando-Dongas MC, Radtke RA, VanLandingham KE, Husain AM. Characteristics of valproic acid resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2000;9(6):385-388.
 216. Bartolomei F, Roger J, Bureau M ve ark. Prognostic factors for childhood and juvenile absence epilepsies. *Eur Neurol.* 1997;37(3):169-175.
 217. Bai J, Zhang WJ, Ruan ZF ve ark. Photosensitive epilepsy and photosensitivity of patients with possible epilepsy in Chinese Han race: A prospective multicenter study. *J Clin Neurosci.* 2019;69:15-20.
 218. Angus-Leppan H. Seizures and adverse events during routine scalp electroencephalography: a clinical and EEG analysis of 1000 records. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(1):22-30.
 219. Seneviratne U, Boston RC, Cook M, D'Souza W. EEG correlates of seizure freedom in genetic generalized epilepsies. *Neurol Clin Pract.* 2017;7(1):35-44.
 220. Wolf P, Inoue Y. Therapeutic response of absence seizures in patients of an epilepsy clinic for adolescents and adults. *J Neurol.* 1984;231(4):225-229.
 221. Lancman ME, Asconapé JJ, Penry JK. Clinical and EEG asymmetries in juvenile

- myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35(2):302-306.
222. Szaflarski JP, Lindsell CJ, Zakaria T, Banks C, Privitera MD. Seizure control in patients with idiopathic generalized epilepsies: EEG determinants of medication response. *Epilepsy Behav*. 2010;17(4):525-530.
223. Esmail EH, Nawito AM, Labib DM, Basheer MA. Focal interictal epileptiform discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Neurol Sci*. 2016;37(7):1071-1077.
224. Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia*. 1991;32(5):672-676.
225. Atakli D, Sözüer D, Atay T, Baybas S, Arpacı B. Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 1998;7(1):63-66.
226. Kamitaki BK, Janmohamed M, Kandula P ve ark. Clinical and EEG factors associated with antiseizure medication resistance in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2022;63(1):150-161.
227. Timmings P, Piccioli M. What Can We Learn from a Photosensitive Patient? İçinde: Kasteleijn-Nolst Trenite D, editor. *The Importance of Photosensitivity for Epilepsy*. Cham: Springer; Published online 2021:151-172. doi:10.1007/978-
228. Specchio N, Bellusci M, Pietrafusa N, Trivisano M, de Palma L, Vigeveno F. Photosensitivity is an early marker of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease. *Epilepsia*. 2017;58(8):1380-1388.
229. Shelyakin AM, Preobrazhenskaya IG, Kassil M V., Bogdanov O V. The effects of transcranial micropolarization on the severity of convulsive fits in children. *Neurosci Behav Physiol*. 2001;31(5):555-560.
230. Varga ET, Terney D, Atkins MD ve ark. Transcranial direct current stimulation in refractory continuous spikes and waves during slow sleep: a controlled study. *Epilepsy Res*. 2011;97(1-2):142-145.
231. Karvigh SA, Motamedi M, Arzani M, Roshan JHN. HD-tDCS in refractory lateral frontal lobe epilepsy patients. *Seizure*. 2017;47:74-80.
232. Accornero N, Li Voti P, La Riccia M, Gregori B. Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Exp brain Res*. 2007;178(2):261-266.

233. Bikson M, Grossman P, Thomas C ve ark. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul.* 2016;9(5):641-661.



HAM VERİLER

FORMLAR

EK-1

“Fotosensitif İdyopatik Jeneralize Epilepsi Hastalarında Uzun Dönem Prognoz” için Hasta Takip Formu

Adı Soyadı	
Telefon	
Doğum tarihi	
İlk başvuru yaşı	
Son başvuru yaşı	
İlk başvuru trh / son başvuru tarihi	
Takip süresi	
Cinsiyeti	
Özgeçmiş(Doğum Öyküsü Motor mental gelişim)	
Febril nöbet varlığı	
Anne baba akrabalığı	
Migren	
Eşlik eden psikiyatrik komorbidite	
Soygeçmiş (ailede epilepsi varlığı)	
Ailede epilepsi sayısı	
Ailede FS varlığı/ migren	
Nörolojik muayene	
Kontrol periyodu	
Nöbet başlangıç yaşı	
En uzun nöbetsiz/JTKN'siz yıl	
Sendrom	
Absans	
Sıklık	
Absans başlangıç yaşı	
Miyokloni	

Sıklık	
Miyokloni başlangıç yaşı	
JTKN	
Sıklık	
JTKN başlangıç yaşı	
Diğer nöbet tipleri	
Sıklık	
Başlangıç yaşı	
Konvulzif status epileptikus varlığı	
Erken remisyon	
Geç remisyon	
Remisyon-nüks	
Kötüleşen seyir	
Remisyonun hiç olmadığı grup	
Psödo-dirençli grup	
Nüks	
Nedeni	
NKSE	
Diğer nöbet	
Ek fokal nöbet özelliği	
Nöbet davet eden faktörler/ tetikleyiciler	
Uygunsuz tedavi alma	
Kullandığı ilaçlar	
Son tedavi	
Yan etki	
EEG	
Temel aktivite	
Jeneralize-fokal epileptik deşarjlar	
Asimetri varlığı	

Spiky alfa	
EEG-fokal	
Multidiken, multidiken-dalga	
Hızlı ritim/ jeneralize paroksizmal hızlı aktivite	
HV ile artma	
Uykunun deşarjlara etkisi	
Rutinde ve IFS'de GKD varlığı	Rutinde GKD , IFS GKD
FPY'ye eşlik eden klinik bulgu	
FPY sınıflaması ve frekans aralığı	Waltz ve Beniczky
FPY persistans süresi	
EEG-not	
Klinik fotosensitivite / FS uyaran tipi	
EEG ilaçla remisyon	
MRG	
NPT	
diğer notlar	
video	
nöbet kaydı	
İlk FPY saptanan EEG çekimi tarihi	
İlk FPY saptanan EEG çekimi sırasında yaşı	
Son FPY saptanan EEG çekimi tarihi	
Son FPY saptanan EEG çekimi sırasında yaşı	
PPR saptanan EEG sayısı	
Tahmini PPR persistansı yıl	
Toplam EEG sayısı	
İlk EEG tarihi	
Son EEG tarihi	

EK-2**GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLME VE AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

Açıklama: Bu gönüllü çalışma formu İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniğine başvuran kişileri “ *Fotosensitif İdyopatik Jeneralize Epilepsi Hastalarında Prognoz ve Transkranyal Direkt Akım Stimülasyonunun EEG’de Fotoparoksizmal Yanıt Üzerine Etkisi* ” isimli çalışmaya davet etmek üzere düzenlenmiştir.

Sorumlu Araştırmacının Adı Soyadı: Prof. Dr. Betül Baykan

Araştırmayı Yürütecek Kuruluşun Adı: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı

Destekleyici kuruluş: Yok

Araştırmanın Adı: Fotosensitif İdyopatik Jeneralize Epilepsi Hastalarında Prognoz ve Transkranyal Direkt Akım Stimülasyonunun EEG’de Fotoparoksizmal Yanıt Üzerine Etkisi

I- Araştırmanın Hakkında Bilgi**Giriş**

“**Fotosensitif İdyopatik Jeneralize Epilepsi Hastalarında Prognoz Ve Transkranyal Direkt Akım Stimülasyonunun EEG’de Fotoparoksizmal Yanıt Üzerine Etkisi**” adlı çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmayacağınız doğrultusunda katılıp katılmama kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağım bu bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanığın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

Araştırma Hakkında Bilgi

Bu çalışmada transkranyal (kafatası geçişli) elektriksel uyarım tekniği (TDAS) kullanılacaktır. Bu uygulamada, saçlı deriye verilen çok düşük şiddetteki elektriksel akımın oluşturduğu alanda, beynin bazı fizyolojik etkinliklerinde değişiklikler oluşması sağlanmaktadır. Beklenen değişiklikler, uygulamanın yapıldığı kafa üzerindeki bölgeye göre değişebilmektedir.

Eğer bu uygulamayı kabul ederseniz, sağlık örgütlerince ve Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu FDA tarafından kullanımı onaylanmış şiddetlerde akım veren bir transkranyal elektriksel uyarıcı¹ kullanılacaktır. 9 voltluk bir pil ile çalışan bu aygıtın başka hiçbir elektriksel bağlantısı yoktur. TES (transkraniyal elektriksel stimülatör) aygıtı, iki ince kabloya bağlı elektrotlar içerir. Yumuşak yastık biçimli bu elektrotların, tuzlu suya batırılarak elektriksel direnci düşürülmüştür. Uygulama başlamadan önce bu elektrotlar amaca göre kafa yüzeyinde belirli bölgelere yerleştirilecektir. Bir saç bandıyla bu elektrotlar yerinde tutulacaktır. Deney başladığında, belki elektrotların değme yerinde hafif bir **kaşınma** veya **yanma hissi** oluşabilir. Bu normaldir, **geçici ve zararsızdır**. Uygulama tamamlandığında aygıt durdurulur ve elektrotlarınız sökülür. Saç bandının basıncıyla deride hafif bir geçici kızarıklık oluşabilir.

Uygulama 20 dakika sürecek ve peşi sıra ışık uyarımını içeren 10 dakika süreli EEG kaydı alınacaktır. Uygulama öncesi ve sonrasında size bazı anket soruları sorulacaktır. Uyarımlar arasında birtakım farklar olacak şekilde farklı zamanlarda üç uygulama yapılacaktır.

Araştırmamızda çalışmamıza katılan hastaların herhangi bir mali veya deneysel sorumluluğu olmayacaktır.

Yapılacak incelemeler ruhsal ya da bedensel sağlığınız üzerine olumsuz etki yapma riski taşımamaktadır.

Araştırmaya katılan hastalarla ilgili tıbbi kayıtlara izleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, bakanlık ve diğer otoriteler tarafından ulaşılan bilgilerin gizli tutulacağı koşuluyla erişim olabilir. Araştırmaya katılan gönüllülerin kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçları yayınlansa dahi gönüllülerin kimlikleri ve kişisel bilgileri gizli tutulacaktır. Sizden herhangi bir ücret alınmayacak, size de herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Bağlı bulunduğunuz Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK)'ndan da herhangi bir ücret alınmayacaktır.

Bu uygulamayı kabul etmeyebilirsiniz. Uygulamayı kabul etseniz bile, daha sonra haber vererek istediğiniz zaman ayrılabilirsiniz ya da gerek görüldüğünde uygulama dışı bırakılabilirsiniz.

¹ (FDA regulation as a cranial electrotherapy stimulator, a device that applies electrical current to the head to treat insomnia, depression, or anxiety. See FDA Part 882--Neurological Devices Subpart F--Neurological Therapeutic Devices Sec. 882.5800)

II- Katılımcının Beyanı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum Söz konusu araştırma sonucu hastalığımda klinik değişiklik olmayabileceği konusunda bilgilendirildim.

Söz konusu araştırma devam ederken, araştırmaya katılmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde kendim veya yasal temsilcimin bilgilendirileceği belirtildi.

Söz konusu araştırma hakkında bilgi alabileceğim doktor ve bölüm numaraları tarafıma iletildi

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

“Fotosensitif İdyopatik Jeneralize Epilepsi Hastalarında Prognoz Ve Transkraniyal Direkt Akım Stimülasyonunun EEG’de Fotoparoksizmal Yanıt Üzerine Etkisi” çalışması kapsamında bilgilerimin

Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

İmza ve İletişim Bilgileri

Gönüllünün Adı Soyadı:

Adres

Telefon

Tarih:

İmza:

Araştırmacının Adı Soyadı: Prof. Dr. Betül Baykan / Uz.Dr. Tülay Yılmaz Erol

Adres: İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği

Telefon: 02124142000-32598

İmza:

EK-3

“Fotosensitif İdyopatik Jeneralize Epilepsi Hastalarında Prognoz Ve Transkraniyal Direkt Akım Stimülasyonunun EEG’de Fotoparoksizmal Yanıt Üzerine Etkisi ”

Olgu Takip Formu

Olgu No:.....

Tarih: .../.../202...

ÇALIŞMA AKIŞ ŞEMASI

	Vizit	TDAS Uygulama		
	1	1	2	3
	Tarama ve hasta alımı			
Hastanın çalışmaya uygunluğunun belirlenmesi	X			
Bilgilendirilmiş onam alınması	X			
Demografik bilgiler	X			
Tıbbi öykü	X			
Fizik ve nörolojik muayene	X			
Epilepside Yaşam Kalitesi Ölçeği doldurulması	X			
En son nöbet tarihi		X	X	X
Son bir ayda antiepileptik doz /tedavi değişikliği sorgulanması		X	X	X
Son bir ayda nöbet sıklığı, nöbet tipi, ışığa bağlı nöbet		X	X	X
Son bir haftada nöbet sıklığı, nöbet tipi, ışığa bağlı nöbet		X	X	X
Uygulama sonrası hasta tarafından subjektif etki değerlendirilmesi		X	X	X
Uygulama sonrası hasta tarafından yan etki değerlendirilmesi		X	X	X
Hastanın yeni bir yakınmasının, genel sağlık durumunda bir değişikliğin olup olmadığının sorgulanması		X	X	X
Tüm çalışmanın hasta tarafından genel değerlendirmesi				
Advers olayların kaydedilmesi		X	X	X

1. Vizit**Adı-Soyadı:****Telefon no1:****Yaş:****Telefon no2:****Cinsiyet:** Kadın Erkek **Meslek:**

Eğitim düzeyi: 1-Okuryazar değil
 2-İlköğretim
 3-Lise
 4-Üniversite

Ek hastalık:**BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM ALINMA TARİHİ**/...../.....**ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ****EVET****HAYIR**

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. 10-50 yaş arası hastalar | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Nöbet sıklığı ve sınıflamaya ilişkin verilerin eksiksiz olması (öncesinde MRG yapılmış olması, epilepsi tanısının kesin olması gibi) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. ILAE 2017 kriterlerine göre idyopatik jeneralize epilepsi tanısı almak | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. En az 2 EEG'de tutarlı intermittan fotik stimulusya fotoparoksizmal yanıt gösterilmiş olması | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Günlük sabit dozda anti-epileptik ilaç (monoterapi veya politerapi) kullanımı olması | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Hastanın ve 18 yaş altında ise ebeveynlerin imzalanmış olur vermiş olması | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Yalnızca yukarıdaki yanıtların hepsi **EVET** ise hasta çalışmaya alınabilir.**ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ****EVET****HAYIR**

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. 10yaşın altındaki ve 50 yaşın üstündeki hastalar | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. İntraserebral yer kaplayan oluşumu veya diğer progresif hastalığı olan | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Günlük anti-epileptik dozunda son 1 ayda değişiklik olması | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Elektrod yerleştirme alanında yapısal lezyonu olmak | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Çalışma işlemlerini yerine getirmek için gerekli zihinsel kapasiteden yoksun hastalar | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

6. Kalp pili ve başka herhangi bir elektronik cihazı olan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Beyin cerrahisi geçirmiş olan hasta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Gebelik, emzirme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Çalışmaya katılmayı zorlaştıran diğer sorunlar (başka şehirde yaşamak, ciddi sistemik hastalığı olmak gibi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yalnızca yukarıdaki soruların hepsinin yanıtı HAYIR ise hasta çalışmaya alınabilir.		
Epilepsi başlangıç yaşı:	Boy:..... Kilo:.....	
Epilepsi Hastalık Yılı:	Antiepileptik ilaç /dozu/süresi :	
Sendrom tipi:		
Absans <input type="checkbox"/> JTK <input type="checkbox"/> Miyokloni <input type="checkbox"/>		
Kranial MRG:		
Nörolojik muayene		
Nöbet Tetikleyiciler		
Işıklar :		
Titrek ışık	<input type="checkbox"/>	Oyunlar:
Sadece flash	<input type="checkbox"/>	Satranç
Karanlıktan aydınlığa geçiş	<input type="checkbox"/>	Kart oyunları
Diğer	<input type="checkbox"/>	Video oyunları
		Diğer
Gözleri kapama	<input type="checkbox"/>	
Çizgili paternler	<input type="checkbox"/>	
Televizyon	<input type="checkbox"/>	
Bilgisayar	<input type="checkbox"/>	
Telefon	<input type="checkbox"/>	
Karanlık	<input type="checkbox"/>	
Belirli imajlar, yüzler, objeler	<input type="checkbox"/>	

Birinci TDAS Uygulama .../.../202.

Uygulama Öncesi Soruları (UÖS)

1. Son görüşmeden bu yana yeni bir yakınmanız , genel sağlık durumunuzda bir değişiklik var mı ?

Evet

Hayır

2. Son nöbet tarihi:

>48 saat

<48 saat → Uygulamayı Ertele

3. Son bir ayda ilaç değişikliği yapıldı mı?

Evet → Uygulamayı Ertele

Hayır

4. Son bir ayda nöbet geçirdiniz mi?

Evet → Nöbet tipi :.....Sıklık

Işığa bağlı nöbet

Uyaran tipi:.....

Hayır

5. Son bir haftada nöbet geçirdiniz mi?

Evet → Nöbet tipi :..... Sıklık

Işığa bağlı nöbet

Uyaran tipi:.....

Hayır

Uygulama Sonrası Soruları (USS)

1. Uygulama sonrası EEG'de ışık verilince farklı hissettiniz mi?

Evet

Hayır

2. Uygulama sonrası EEG çekimi sırasında ışık sizi nasıl etkiledi?

Daha az rahatsız etti

Daha çok rahatsız etti

Değişiklik olmadı

3. Sizce bu uygulama hastalığınıza iyi geldi mi?

Evet

Hayır

Değişiklik olmadı

4. Yan etki?

Yok

Var → ne kadar şiddetli:.....

ne zaman başladı:.....

ne kadar sürdü:

İkinci TDAS Uygulama .../.../202

Uygulama Öncesi Soruları (UÖS)

1. Son görüşmeden bu yana yeni bir yakınmanız , genel sağlık durumunuzda bir değişiklik var mı ?

Evet

Hayır

2. Son nöbet tarihi:

>48 saat

<48 saat → Uygulamayı Ertele

3. Son bir ayda ilaç değişikliği yapıldı mı?

Evet → Uygulamayı Ertele

Hayır

4. Son bir ayda nöbet geçirdiniz mi?

Evet → Nöbet tipi :.....Sıklık

Işığa bağlı nöbet <input type="checkbox"/>	Uyaran tipi:.....
Hayır <input type="checkbox"/>	
5. Son bir haftada nöbet geçirdiniz mi?	
Evet <input type="checkbox"/> → Nöbet tipi :.....	Sıklık
Işığa bağlı nöbet <input type="checkbox"/>	Uyaran tipi:.....
Hayır <input type="checkbox"/>	
Uygulama Sonrası Soruları (USS)	
1. Uygulama sonrası EEG’de ışık verilince farklı hissettiniz mi?	
Evet <input type="checkbox"/>	
Hayır <input type="checkbox"/>	
2. Uygulama sonrası EEG çekimi sırasında ışık sizi nasıl etkiledi?	
Daha az rahatsız etti <input type="checkbox"/>	
Daha çok rahatsız etti <input type="checkbox"/>	
Değişiklik olmadı <input type="checkbox"/>	
3. Sizce bu uygulama hastalığınıza iyi geldi mi?	
Evet <input type="checkbox"/>	
Hayır <input type="checkbox"/>	
Değişiklik olmadı <input type="checkbox"/>	
4. Yan etki?	
Yok <input type="checkbox"/>	
Var <input type="checkbox"/>	→ ne kadar şiddetli:.....
	ne zaman başladı:.....
	ne kadar sürdü:

Üçüncü TDAS Uygulama .../.../202

Uygulama Öncesi Soruları (UÖS)

1. Son görüşmeden bu yana yeni bir yakınmanız, genel sağlık durumunuzda bir değişiklik var mı ?

Evet

Hayır

2. Son nöbet tarihi:

>48 saat

<48 saat → Uygulamayı Ertele

3. Son bir ayda ilaç değişikliği yapıldı mı?

Evet → Uygulamayı Ertele

Hayır

4. Son bir ayda nöbet geçirdiniz mi?

Evet → Nöbet tipi :.....Sıklık

Işığa bağlı nöbet

Uyaran tipi:.....

Hayır

5. Son bir haftada nöbet geçirdiniz mi?

Evet → Nöbet tipi :..... Sıklık

Işığa bağlı nöbet

Uyaran tipi:.....

Hayır

Uygulama Sonrası Soruları (USS)

1. Uygulama sonrası EEG'de ışık verilince farklı hissettiniz mi?

Evet

Hayır

2. Uygulama sonrası EEG çekimi sırasında ışık sizi nasıl etkiledi?

Daha az rahatsız etti

Daha çok rahatsız etti

Değişiklik olmadı

3. Sizce bu uygulama hastalığınıza iyi geldi mi?

Evet

Hayır

Değişiklik olmadı

4. Yan etki?

Yok

Var → ne kadar şiddetli:.....

ne zaman başladı:.....

ne kadar sürdü:

5.Sizce üç uygulamadan size en iyi gelen hangisiydi?

1. Uygulama

2. Uygulama

3. Uygulama

EK-4

EEG TAKİP FORMU

Adı Soyadı:

Bazal EEG
Temel Aktivite

Tarih:

Alfa aktivitesi: Var () Yok () *Alfa yoksa aktivite yazılacak.

Frekans:

Göz açma-kapama reaksiyonu: Var () Yok ()

Simetrik Evet () Hayır () *Cevap hayırsa alttaki kutucukları doldur.

() Amplitut Sağ Sol * > veya < işareti koy.

() Frekans Sağ Sol

() Miktar Sağ Sol

Sağ hemisfer

Frekans:

Göz açma-kapama reaksiyonu: Var () Yok ()

İyi () Yeterli () Sınırdaki yeterli () Yetersiz ()

Sol hemisfer

Frekans:

Göz açma-kapama reaksiyonu: Var () Yok ()

İyi () Yeterli () Sınırdaki yeterli () Yetersiz ()

İnteriktal Anormallikler

Yavaş dalga: Var () Yok () *Yoksa alttaki kutucuklar atlanacak.

Lokalizasyon: Jeneralize () Fokal () Elektrot:

Lateralizasyon: Sağ () Sol () HÖY () HAY ()

Süreklilik: Devamlı () Aralıklı () Paroksizmal ()

Morfolji: Düzenli-ritmik () Düzensiz-polimorf ()

Frekans:

Paroksizmal aktivite: Var () Yok () *Yoksa alttaki kutucuklar doldurulmayacak.

Lokalizasyon: Jeneralize () Fokal () Elektrot:

Lateralizasyon: Sağ () Sol () HÖY () HAY ()

Morfolji: Diken() Keskin-sivri() Diken dalga ()
Keskin kenarlı yavaş-taslak sivri () Trifazik ()

Frekans:

Sıklık: Az () Orta () Sık ()

Aktivasyon

Hiperventilasyon: Var () Yok () *Yoksa alttaki kutucuklar doldurulmayacak.
Değişiklik yapmadı () Arttırdı () Azalttı-baskıladı ()
Ortaya çıkardı Evet () Hayır ()
Hangi anomali:

Fotik stimülasyon: Var ()
Arttırdı ()
Ortaya çıkardı Evet () Hayır ()
Hangi anomali:
Waltz sınıflamasına göre tip:
Hangi frekans:
Diken sayısı: süre:
Eşlik eden klinik bulgu:

Göz kapama Duyarlılığı : Var () Yok: ()

Uyku: Var () Yok () *Yoksa alttaki kutucuklar doldurulmayacak.
Değişiklik yapmadı () Arttırdı () Azalttı-baskıladı ()
Ortaya çıkardı Evet () Hayır ()

BİRİNCİ TDAS UYGULAMA SONRASI EEG Tarih:

Temel Aktivite:

Fotik Stimülasyon : Var ()
Arttırdı () Azalttı () Değişiklik Yapmadı ()
Hangi Anomali:
Waltz sınıflamasına göre tip:
Hangi frekans:
Diken Sayı:
Eşlik eden klinik bulgu:

Göz Kapama duyarlılığı :

İKİNCİ TDAS UYGULAMA SONRASI EEG Tarih:

Temel Aktivite:

Fotik Stimülasyon : Var ()
Arttırdı () Azalttı () Değişiklik Yapmadı ()
Hangi Anomali:
Waltz sınıflamasına göre tip:
Hangi frekans:
Diken Sayı: Süre:
Eşlik eden klinik bulgu:

Göz Kapama duyarlılığı :

ÜÇÜNCÜ TDAS UYGULAMA SONRASI EEG Tarih:

Temel Aktivite:

Fotik Stimülasyon : Var ()
Arttırdı () Azalttı () Değişiklik Yapmadı ()
Hangi Anomali:
Waltz sınıflamasına göre tip:
Hangi frekans:
Diken Sayı:
Eşlik eden klinik bulgu:

Göz Kapama Duyarlılığı :

PATENT HAKKI İZİNİ



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

FOTOSENSİTİF İDYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİ HASTALARINDA PROGNOZ VE "TRANSKRANYAL DİREKT AKIM STİMÜLASYONU" NUN EEG'DE FOTOPAROKSİSMAL YANIT ÜZERİNE ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 12	% 11	% 3	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 4
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 2
3	www.tkneed.org İnternet Kaynağı	% 1
4	noroloji.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
6	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	sqquid.pmu.ac.at İnternet Kaynağı	<% 1
8	Submitted to Zirve University Öğrenci Ödevi	<% 1